

PATENT  
1110-0306P

IN THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: NISHIDA, Hidemitsu et al Conf.: 9102  
Appl. No.: 10/026,606 Group: unassigned  
Filed: December 27, 2001 Examiner: UNASSIGNED  
For: TRICYCLIC COMPOUND HAVING SPIRO UNION



LETTER

Assistant Commissioner for Patents  
Washington, DC 20231

March 22, 2002

Sir:

Under the provisions of 35 U.S.C. § 119 and 37 C.F.R. § 1.55(a), the applicant(s) hereby claim(s) the right of priority based on the following application(s):

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Filed</u>
JAPAN	11-222883	June 30, 1999
JAPAN	2000-399998	December 28, 2000

A certified copy of the above-noted application(s) is(are) attached hereto.

If necessary, the Commissioner is hereby authorized in this, concurrent, and future replies, to charge payment or credit any overpayment to Deposit Account No. 02-2448 for any additional fee required under 37 C.F.R. §§ 1.16 or 1.17; particularly, extension of time fees.

Respectfully submitted,

BIRCH, STEWART, KOLASCH & BIRCH, LLP

By Gerald M. Murphy, Jr., #28,977  
Gerald M. Murphy, Jr., #28,977

GMM/MAA/clh  
1110-0306P

P.O. Box 747  
Falls Church, VA 22040-0747  
(703) 205-8000

Attachment

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

NISHIDA, H. et al  
10/026,606  
12-27-01  
1110-306 P  
BIRCH STEWART  
KOAASCH & NIXCH, LLP  
(703) 205-8000

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application: 999年 6月30日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第222883号

出願人

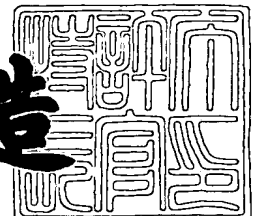
Applicant(s):

持田製薬株式会社

2001年12月21日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3110488

【書類名】 特許願

【整理番号】 MD0523

【提出日】 平成11年 6月30日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/00

【発明者】

【住所又は居所】 東京都新宿区四谷一丁目7番地 持田製薬株式会社内

【氏名】 西田 英光

【発明者】

【住所又は居所】 東京都新宿区四谷一丁目7番地 持田製薬株式会社内

【氏名】 斉藤 文彦

【発明者】

【住所又は居所】 東京都新宿区四谷一丁目7番地 持田製薬株式会社内

【氏名】 原田 晃輔

【発明者】

【住所又は居所】 東京都新宿区四谷一丁目7番地 持田製薬株式会社内

【氏名】 白水 郁也

【特許出願人】

【識別番号】 000181147

【氏名又は名称】 持田製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100080159

【弁理士】

【氏名又は名称】 渡辺 望稔

【電話番号】 3864-4498

【選任した代理人】

【識別番号】 100090217

【弁理士】

【氏名又は名称】 三和 晴子

【電話番号】 3864-4498

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 006910

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9715033

【書類名】 明細書

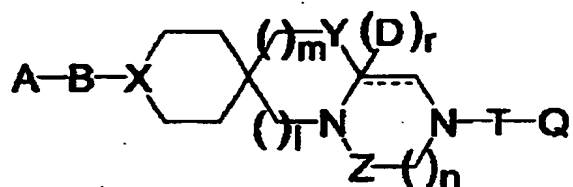
【発明の名称】 スピロ結合を有する三環系化合物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物またはその製薬学的に許容される塩：

【化 1】



式 (I)

(式中、

A は、水素原子であるか、または

(1) 飽和もしくは不飽和の 5 ～ 6 員の環状炭化水素基、または飽和もしくは不飽和の 5 ～ 6 員の複素環基、(2) アミノ基、(3) イミドイル基（ここで (1) ～ (3) の基は置換基を有していてもよい）から選ばれる基であり、

B は、単結合、カルボニル基、 $-S(O)_x-$ 、もしくは置換されていてもよい C 1 - 2 アルキレン基であり、

D は、水素原子、 $-CO-R_5$  ( $R_5$  は水素原子もしくは置換基)、もしくは置換されていてもよい C 1 - 6 アルキル基であり、

X は、窒素原子、または  $A'-B'-$  基で置換されていてもよいメチン基 (A' は A の定義から、B' は B の定義から選択される基を表す) であり、

Y は、酸素原子、 $-S(O)_y-$ 、または置換されていてもよいイミノ基 ( $-NH-$ ) であり、

Y を含む環は置換基としてオキソ基を有していてもよく、

Z は、メチレン基、カルボニル基、またはチオカルボニル基であり、

T は、 $-S(O)_z-$ 、カルボニル基、または置換されていてもよいメチレン基であり、

Q は、炭化水素基もしくは複素環基であり、これらの基は置換基を有していてもよく、

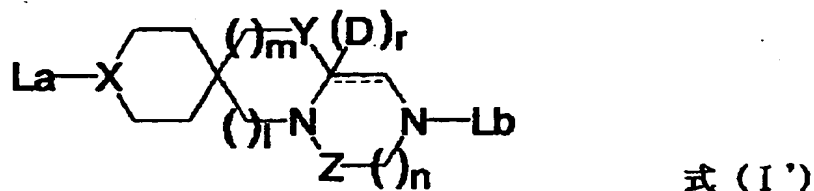
1、m、n、x、y、zは、それぞれ独立に0、1、2から選択される整数であり、但し1、mは同時に0ではなく、rは0もしくは1の整数であり、

Zを含む環中、点線と実線とで表される結合は、単結合、もしくはrが0のときは二重結合を表わす。）

【請求項2】

下記式（I'）で表されるFXa阻害活性を有する化合物またはその製薬学的に許容される塩：

【化2】



（式中、Dは、水素原子、 $-CO-R_5$ （ $R_5$ は水素原子もしくは置換基）、もしくは置換されていてもよいC1-6アルキル基であり、

Xは、メチン基または窒素原子であり

Yは、酸素原子、 $-S(O)_y-$ 、または置換されていてもよいイミノ基（ $-NH-$ ）であり、

Yを含む環は置換基としてオキソ基を有していてもよく、

Zは、メチレン基、カルボニル基、またはチオカルボニル基であり、

1、m、n、yは、それぞれ独立に0、1、2から選択される整数であり、但し1、mは同時に0ではなく、rは0もしくは1の整数であり、

点線と実線とで表される結合は、単結合、もしくはrが0のときは二重結合を表わし、

LaおよびLbは、式（I'）の化合物がFXaに結合する際に、

Laは、FXaのS3ポケット[少なくともTrp215、Phe174、Tyr99、Thr98、Glu97、Lys96のアミノ酸残基によって形成される空間]と会合する塩基性部分を有する基を表し、

Lbは、FXaのS1ポケット[少なくともVal213、Ser214、Trp215、Gly216、Glu217、Gly218、Cys220、As

p189、Ala190、Cys191、Gln192、Gly193、Asp194、Ser195、Gly226、Ile227、Tyr228のアミノ酸残基によって形成される空間]と結合する疎水性部分を有し、かつS1ポケット内のTyr228側鎖と相互作用をするが、活性中心のSer195とは共有結合をしない基を表す。(ここでFXaのアミノ酸番号は、Protein Data Bank (PDB)の登録ID:1FAX (J. Biol. Chem. 1996 Nov. 22; 271(47):29988-92)に記載されたキモトリプシンナンバーで記載する) )。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬、とりわけ活性化血液凝固第X因子(以下FXaと記す)阻害剤として有用であり、強力な抗凝固作用を示す経口投与可能な環状アミノ基を有する芳香族化合物またはその塩に関する。

並びに、FXaの阻害活性を有する化合物を分子設計的に創製する手法に関する。

##### 【0002】

#### 【従来の技術】

近年、生活習慣の欧米化、人口の高齢化等に伴い虚血性心疾患をはじめ多くの心・血管病変、とくに心筋梗塞、脳血栓症、肺塞栓症、末梢動・静脈閉塞症等の血栓塞栓性疾患は年々増加し、その治療の社会的重要性は益々高まっている。かかる血栓症の治療および予防において、抗凝固療法は抗血小板療法や線溶療法とともに内科的治療法の一端をになっている。そして、血栓症の治療および予防には、長期投与に耐えうる安全性と確実かつ適切な抗凝固活性の発現が必須である。

##### 【0003】

従来、凝固能亢進に基づく血栓症の予防・治療目的で、ワーファリンやヘパリン等の抗凝固剤が用いられてきたが、出血の危険性や他剤との相互作用等、多くの欠点が指摘されている。とりわけワーファリンは、唯一の経口抗凝固剤として

世界中に汎用されているが、作用機序に基づく特性から、薬効発現濃度域が狭いにもかかわらず効果発現までに長時間を要するうえ、血中半減期が36時間と非常に長く、さらに薬効用量の個人差が非常に大きい等の理由から抗凝固能のコントロールが難しく（ニューイングランドジャーナルオブメディスン（N. Eng. J. Med.）324（26）1865-1875, 1991）、副作用である出血を防止するために頻繁なモニタリングが必要であり、さらに悪心、嘔吐、下痢、脱毛等の副作用も多いなど、臨床的には非常に使用しづらい薬物である。一方、ヘパリンは、静脈内投与で使用される抗凝固剤として世界中に汎用されているが、直接トロンبینを阻害するため出血の危険性が高く、ワーファリンと同様に頻繁なモニタリングが必要であり、さらに作用機序に基づく特性から、アンチトロンبینⅢⅢⅢが低下している場合、十分な凝固阻害効果が期待されない等、臨床的には非常に使用しづらい薬物である。それゆえ、ワーファリンやヘパリンで認められるような欠点の無い優れた抗凝固剤の登場が望まれていた。

## 【0004】

血液凝固カスケードは外因系あるいは内因系凝固カスケードが活性化することにより開始するタンパク質限定分解の連鎖反応であり、いったん活性化されるとこの反応は雪だるま式に増幅する。この血液凝固カスケードの最終段階はトロンبینによるフィブリノーゲンのフィブリンへの転化であるため、近年トロンبین阻害剤の開発も行なわれてきたが、直接トロンبینを阻害する薬物は出血傾向を来す危険のあることが知られている。更に、経口投与でのバイオアベイラビリティが低く、いまだかつて経口投与可能なトロンبین阻害剤として製品化がなされたものはない。

## 【0005】

FXaは凝固カスケードにおいてトロンبینの上流に位置し、外因系および内因系凝固カスケードの合流点に位置するKey Enzymeであり、1分子のFXaが1分間に約100分子のトロンبینを産生することが知られている。このため、FXa阻害剤はトロンبین阻害剤よりも効率的に凝固カスケードを阻害できる可能性があるトロンボシスリサーチ（Thrombosis Research）19巻、339-349頁、1980年；メビオ（Mebio）14巻



、8号、1997年）。

【0006】

FXa 阻害作用を示す化合物として、芳香族アミジン誘導体、とりわけアミジノナフチル誘導体を開示した公報として、特開平5-208946号公報やWO96/16940号公報があり、或いはアミジノフェニル基を有する環状ウレア化合物を開示したWO97/38984号公報等がある。しかし、何れも開発中であり、いまだ上市されるには至っていない。

【0007】

また、経口投与におけるバイオアベイラビリティーが低いうえ、トロンビン阻害作用およびトリプシン阻害作用とFXa 阻害作用との乖離に改善の余地があることや、アミジノ基にともなう血圧低下および呼吸不全等の副作用が生じないか懸念される。

なお、特開平5-208946号公報の化合物について、FXa 阻害作用によるインフルエンザウイルスの増殖阻害活性に基づくインフルエンザウイルスの感染予防・治療剤としての用途が開示されている。

【0008】

また、FXa 阻害剤として1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル基に代表されるアミノ複素環基を有する化合物を開示した従来技術として、WO96/10022号公報、WO97/28129号公報、WO97/29104号公報、WO98/21188号公報、WO98/54164号公報、WO99/06371号公報或いはWO99/09027号公報等が挙げられる。

これらの化合物は、経口吸収でも有効なFXa 阻害剤をめざすものである。しかし、低分子のFXa 阻害剤は研究途上であり、今だ医薬品として上市されるには至っていない。

【0009】

医薬品開発においては、目的とする薬理活性のみでなく、吸収、分布、代謝、排泄等の各種の面で厳しいクライテリアを満たすことが要求される。例えば、薬物相互作用、脱感受性ないし耐性、経口投与時の消化管吸収、小腸内への移行速度、吸収速度と初回通過効果、臓器バリアー、蛋白結合、薬物代謝酵素の誘導、

排泄経路や体内クリアランス、適用方法（適用部位、方法、目的）等において種々の検討課題が要求され、これらを満たすものはなかなか見出されない。

抗凝固薬についてもこれらの医薬品開発上の総合的課題は常にある。

【0 0 1 0】

そして、FXa 阻害剤については、加えて、先述したワーファリンの経口投与時の副作用の問題点や、静注投与のみ可能なヘパリンに見られるトロンビン阻害に基づく出血の危険性の回避が求められているのである。

【0 0 1 1】

また、FXa の阻害剤を分子設計的手法により構築する場合、FXa と FXa 阻害剤との結合状態が非常に重要な意味をもつ。FXa はその立体構造において、キモトリプシン型セリンプロテアーゼに特徴的な活性部位構造を形成している。

【0 0 1 2】

セリンプロテアーゼの活性中心は、複数のサブサイトと呼ばれるポケットから形成されており、Ser 195 残基と共有結合を形成しない阻害剤のほぼ全ては、これらのポケットに結合することが知られている。その中でも S 1 ポケットは、セリンプロテアーゼにおいて、基質を結合する、もしくは、基質の選択性を発揮するために最も重要と考えられている。

【0 0 1 3】

そして、セリンプロテアーゼ阻害剤においても、その阻害活性と酵素選択性を発揮するために、S 1 サイトは最も重要と考えられる。S 1 ポケット内部で最も基質特異性に重要と一般的に考えられている残基は、キモトリプシン番号で 1 8 9 番の残基であるが、FXa ではこの残基に Asp (Asp 1 8 9) を有しており、ポケット内部はマイナスに荷電していると考えられている。

【0 0 1 4】

しかし、これは、FXa 以外にもトリプシン、トロンビン、プロテイン C、ティッシュプラスミノゲンアクチベーター等のセリンプロテアーゼに共通であり、FXa 阻害剤において酵素特異性を難しくしている要因の一つである。酵素全体の基質特異性は、S 1 ポケットの構造的差異に加えて、S 3 ポケットなどのサ

ブサイトの構造的差異により決定されるが、その構造の違いを利用することにより、FXaに対して選択的な阻害剤を設計することが可能である。

【0015】

FXaとFXa阻害剤との結合状態に関しては、これまでのところ特定化合物(DX-9065AおよびFX-2212a)についてのみX線結晶解析の報告がある。

DX-9065Aではアミジノ基がFXaのS1ポケットに結合しており、特にAsp189と当該アミジノ基が静電的相互作用かつ、水素結合を介して強固に結合するという、トリプシンやトロンビン阻害剤において一般的に知られている結合様式を取っている。

また、FX-2212aにおいても同様の既存の結合様式でアミジノ基がFXaのS1ポケットに結合していることが判明している(J. Biol. Chem. 1996 Nov. 22; 271(47): 29988-92 Brandstetter H. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998) Jun. 9; 95(12): 6630-5 Kamata K. et al.)。

【0016】

しかしながら、DX-9065AおよびFX-2212aは、経口投与での有効性が十分でなく、また、アミジノ基やグアニジノ基による副作用が懸念されていた。一方、他の構造のFXa阻害剤については、そうしたX線結晶解析が可能かどうかは明らかでなく、FXaとの結合状態に関しては未だ知られていない。

【0017】

したがって、アミジノ基やグアニジノ基の有用性については認められてはいるものの、これらの欠点を改善した、タイプの異なるFXa阻害剤を探索／開発する際にどのような構造に注目して取り組むべきかの示唆は、こうしたFXaと既存のFXa阻害化合物との複合体結晶構造データに基づく相互作用情報からの手がかりはなく、切望の極みであった。

【0018】

【発明が解決しようとする課題】

かかる状況下において、抗凝固薬として、安全性が高く、有効性が優れかつ使いやすい薬剤が求められている。より具体的には、例えば、他剤との相互作用がなく、出血の危険性の低い等の理由で副作用が少なく、用量反応性に優れている等の点において、少なくともこれらの1つ以上を解決したヒトを含む哺乳動物に対し経口投与可能な薬剤、とりわけ臨床上使い勝手のよい抗凝固薬が切望されている。

## 【0019】

また、FXa阻害剤の探索や開発において、トリプシンやトロンビン阻害剤と同様の結合様式を示すDX-9065aなどとは異なるタイプの薬物の創製に応用可能であり、かつ重要な示唆を与えるような、FXaとFXa阻害剤との会合状態に付いての有用なファルマコフォア (Pharmacophore: コンピューターを用いたドラッグデザインにより阻害剤を創製するのに有用な分子設計上のパラメーター) の提示が切望されている。

## 【0020】

なお、かかるパラメータを活用することにより、例えば、アミジノ基、グアニジノ基を持たないFXa阻害化合物を創製するにあたり、例えばコンピュータを活用した阻害化合物の検索式の構築と探索、FXaの蛋白質基質の医薬品となりうる化合物への変換、既存の副作用を有するFXa阻害化合物の骨格からの脱却、新規なファルマコフォアに基づいたdenovo設計、或いはFXa以外の他のセリンプロテアーゼの阻害剤が有する新規パラメーターに基づいた特異性の変換も可能となる。

## 【0021】

## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記の課題を解決すべく、優れたFXa阻害作用を有する化合物の提供を目的として鋭意研究した結果、スピロ骨格を有する式(I)の化合物が、極めて優れたFXa阻害作用を有することを見出して本発明を完成した。

また、併せて、本発明のFXa阻害剤とFXaとの複合体の結晶を得ることに成功し、その解析を通じてDX-9056A等とは異なるタイプのFXa阻害薬を創製するのに有用かつ重要なファルマコフォアを見出し、本発明を完成した。

【0022】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。本発明は、後述する式（I）で示されるスピロ結合を有する三環系化合物またはその塩に関する。

具体的には、本発明の第1の態様は、後述する式（I）で示される化合物または製薬学的に許容される塩である。

【0023】

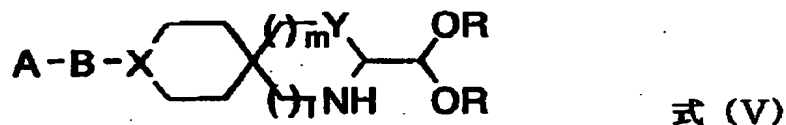
本発明の第2の態様は、式（I）で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物である。

本発明の第3の態様は、式（I）で示される化合物または製薬学的に許容される塩を含有することを特徴とするFXa阻害剤である。

【0024】

本発明の第4の態様は、式（V）の化合物である。

【化3】

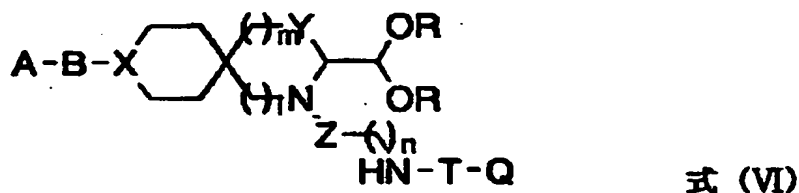


（式中、A、B、X、Y、l、mの定義は、式（I）と同一であり、Rは、水素原子、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、ヒドロキシもしくはハロゲン原子で置換されていてもよいC1-6アルキル基、または、2つのRが結合してC1-6アルキル、C1-6アルコキシ、ヒドロキシもしくはハロゲン原子で置換されていてもよいC2-4のアルキレン基を形成してもよい）

【0025】

本発明の第5の態様は、式（VI）の化合物である。

【化4】



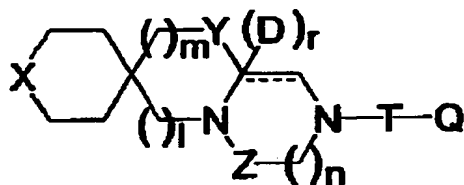
（式中、A、B、X、Y、Z、T、Q、l、m、nの定義は、式（I）と同一で

あり、Rは、水素原子、C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、ヒドロキシもしくはハロゲン原子で置換されていてもよいC 1 - 6 アルキル基、または、2つのRが結合してC 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、ヒドロキシもしくはハロゲン原子で置換されていてもよいC 2 - 4 のアルキレン基を形成してもよい)

【0026】

本発明の第6の態様は、式 (I'') の部分構造をもち、FXa 阻害活性を有する化合物である。

【化5】



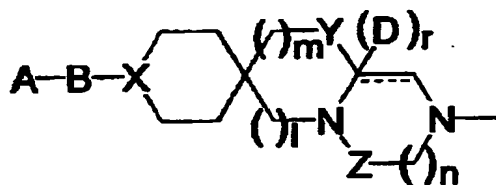
式 (I'')

(式中、Xは-CH=もしくは-N=であり、Y、Z、D、T、Q、l、m、n、rの定義は式 (I) のものと同一である)

【0027】

本発明の第7の態様は、式 (I''') の部分構造をもち、FXa 阻害活性を有する化合物である。

【化6】



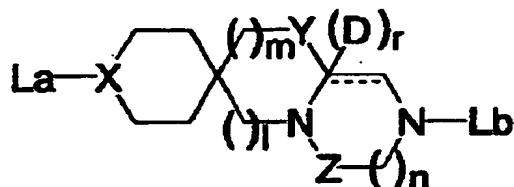
式 (I''')

(式中、Xはメチン基もしくは窒素原子であり、A、B、Y、Z、D、l、m、n、rの定義は式 (I) のものと同一である)

【0028】

本発明の第8の態様は、下記式 (I') で表されるFXa 阻害活性を有する化合物またはその製薬学的に許容される塩である。

【化 7】



式 (I')

(式中、Dは、水素原子、 $-\text{CO}-\text{R}_5$  ( $\text{R}_5$ は水素原子もしくは置換基)、もしくは置換されていてもよいC1-6アルキル基であり、

Xは、メチン基または窒素原子であり

Yは、酸素原子、 $-\text{S}(\text{O})_y-$ 、または置換されていてもよいイミノ基 ( $-\text{NH}-$ ) であり、

Yを含む環は置換基としてオキシ基を有していてもよく、

Zは、メチレン基、カルボニル基、またはチオカルボニル基であり、

l、m、n、yは、それぞれ独立に0、1、2から選択される整数であり、但しl、mは同時に0ではなく、rは0もしくは1の整数であり、

点線と実線とで表される結合は、単結合、もしくはrが0のときは二重結合を表わし、

LaおよびLbは、式 (I') の化合物がFXaに結合する際に、

Laは、FXaのS3ポケット [少なくともTrp215、Phe174、Tyr99、Thr98、Glu97、Lys96のアミノ酸残基によって形成される空間 (以下単にS3ポケットと記す)] と会合する塩基性部分を有する基を表し、

Lbは、FXaのS1ポケット [少なくともVal213、Ser214、Trp215、Gly216、Glu217、Gly218、Cys220、Asp189、Ala190、Cys191、Gln192、Gly193、Asp194、Ser195、Gly226、Ile227、Tyr228のアミノ酸残基によって形成される空間 (以下単にS1ポケットと記す)] と結合する疎水性部分を有し、かつS1ポケット内のTyr228側鎖と相互作用をするが、活性中心のSer195とは共有結合をしない基を表す。(ここでFXaのアミノ酸番号は、Protein Data Bank (PDB) の登録ID: 1FA

X (J. Biol. Chem. 1996 Nov. 22; 271 (47): 29988-92) に記載されたキモトリプシンナンバーで記載する) )。

【0029】

本発明の第9の態様は、態様8の結合条件をFXaとの結合体の結晶状態においてみたすFXa阻害活性を有する化合物である。

本発明の第10の態様は、有効成分としての態様8～態様9の少なくとも1つの化合物を含有することを特徴とする医薬組成物。

本発明の第11の態様は、FXaの阻害を必要とする哺乳動物に、式(I')の定義を有する化合物を投与することを特徴とするFXaの阻害方法である。

本発明の第12の態様は、FXaと態様8の化合物との結合体の結晶である。

【0030】

本発明の第13の態様は、FXaまたはそのフラグメントの活性部位に競合的に結合する阻害剤を同定もしくは設計するのに有用なファルマコフォアであって以下の(a)～(c)の全てを満たすものである。

(a) 阻害剤が、その疎水性部分でS1ポケットに結合する際に、その結合様式を規定する立体構造上のパラメーターであり、かつ、S1ポケット内のTyr228側鎖と相互作用をもたらすものである。

(b) 阻害剤が、その塩基性部分でS3ポケットに結合する際に、その結合様式を規定する立体構造上のパラメーターである。

(c) 活性中心のSer195とは共有結合を形成しない

【0031】

本発明の第14の態様は、FXaまたはそのフラグメントの活性部位に競合的に結合する阻害剤を同定もしくは設計する方法であって、その活性部位の3次元構造情報をコンピューターシステムに供し、

(a) 疎水性部分でS1ポケットと会合し、かつ、Tyr-228と相互作用する

(b) 塩基性部分で活性部位のS3ポケット内と会合する。

(c) Ser-195とは共有結合を形成しない

の各条件を全て満たす形で結合すると想定される化合物を同定し、その化合物を



FXa 阻害活性を測定する生物学的アッセイに供し、該化合物が該アッセイにて FXa 阻害活性を有するかどうかを決定することからなる阻害剤の同定方法である。

【0032】

以下本発明の態様について説明を加える。なお、本発明化合物において、例えば「C1-6」とは、特に断らない限り、「構成炭素数1ないし6の直鎖または分枝鎖もの」を意味する。また、環状の基についてはその「環の構成炭素員数」を意味する。

【0033】

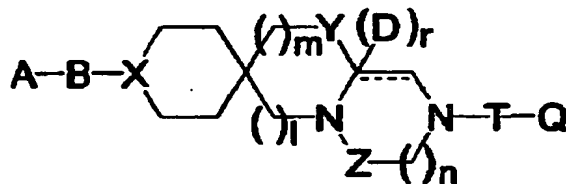
本発明の式(I)の化合物及び式(I')の化合物の分子量は特には限定されないが、分子量1000以下であることが好ましい。より好ましくは、分子量700以下（もしくは構成炭素原子のみの総数が40未満）である。かかる分子量の限定は、近年のドラッグデザインにおいて、化合物の構造を特定する際、薬理学的な特徴のある基本骨格に加え、他の大きな限定要因として日常的に用いられる。とりわけ薬物の経口吸収性を考慮する場合は、分子量1000以下が好ましい。

【0034】

[1] 本発明の態様1

本発明化合物は、下記式(I)の化合物またはその製薬学的に許容される塩である。

【化8】



式(I)

(式中、

Aは、水素原子であるか、または

(1) 飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、または飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環基、(2) アミノ基、(3) イミドイル基（ここで(1

) ~ (3) の基は置換基を有していてもよい) から選ばれる基であり、

B は、単結合、カルボニル基、 $-S(O)_x-$ 、もしくは置換されていてもよい C 1 - 2 アルキレン基であり、

D は、水素原子、 $-CO-R_5$  ( $R_5$  は水素原子もしくは置換基)、もしくは置換されていてもよい C 1 - 6 アルキル基であり、

X は、窒素原子、または  $A' - B'$  - 基で置換されていてもよいメチン基 ( $A'$  は A の定義から、 $B'$  は B の定義から選択される基を表す) であり、

Y は、酸素原子、 $-S(O)_y-$ 、または置換されていてもよいイミノ基 ( $-NH-$ ) であり、

Y を含む環は置換基としてオキソ基を有していてもよく、

Z は、メチレン基、カルボニル基、またはチオカルボニル基であり、

T は、 $-S(O)_z-$ 、カルボニル基、または置換されていてもよいメチレン基であり、

Q は、炭化水素基もしくは複素環基であり、これらの基は置換基を有していてもよく、

l、m、n、x、y、z は、それぞれ独立に 0、1、2 から選択される整数であり、但し l、m は同時に 0 ではなく、r は 0 もしくは 1 の整数であり、

Z を含む環中、点線と実線とで表される結合は、単結合、もしくは r が 0 のときは二重結合を表わす。)

#### 【0035】

以下に、上記式 (I) 中の各基について具体的に説明する。

[1-1] 式 (I) の化合物において、Q は、炭化水素基もしくは複素環基であり、これらの基は置換基を有していてもよい。Q の定義における「炭化水素基」としては、脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基そしてアリール基等が上げられ、好ましくはアリール基である。

「脂肪族炭化水素基」の例としては、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素基、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基等が上げられる。

#### 【0036】

「アルキル基」としては、例えば、C 1 - 10 (より好ましくは C 1 - 6) の

アルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1, 2-ジメチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1, 1, 2-トリメチルプロピル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、n-ヘキシル、1-メチル-ヘプチル、n-ノニル等が挙げられる。

【0037】

「アルケニル基」の例としては、C 2-6 のアルケニル基、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等が挙げられる。

「アルキニル基」の例としては、C 2-6 のアルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル等が挙げられる。

【0038】

「脂環式炭化水素基」の例としては、飽和もしくは不飽和の脂環式炭化水素基を含み、例えば、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、あるいはシクロアルカンジエニル基が挙げられる。

【0039】

「シクロアルキル基」の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等のC 3-9 のシクロアルキル基が挙げられる。

「シクロアルケニル基」の例としては、1-シクロプロペン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、1-シクロヘキセン-1-イル等のC 3-6 のシクロアルケニル基が挙げられる。

「シクロアルカンジエニル基」の例としては、2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル等のC4-6のシクロアルカンジエニル基が挙げられる。

「アリール基」の例としては、フェニル、ナフチル、ビフェニル、2-アンスリル、フェナンスリル、アセナフチル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレニル（2-イル）等のC6-14アリール基が挙げられるが、フェニル、2-ナフチル、1-ナフチルが好ましい。

【0040】

Qにおける「置換されていてもよい複素環基」の複素環基の例としては、芳香族複素環基、飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基が挙げられる。これらの環は、炭素原子以外にN、O、Sから選択される少なくとも1つのヘテロ原子（好ましくは1~4個）を含む5~14員環、好ましくは5~12員環を有する環が挙げられる。

【0041】

「芳香族複素環基」としては、単環式もしくは縮環式のものがあるが、単環式芳香族複素環基としては、環員数5~6のものが好ましく、例えば、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 5-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、チアジアジニル等が挙げられる。

【0042】

また、縮環式芳香族複素環基としては、環員数8~12のものが好ましく、これには上記の5~6員の芳香環が1ないし複数個（好ましくは1~2個）の芳香環（例えばベンゼン環等）と縮合して形成された環から任意の水素原子を除いてできる1価の基などが含まれる。

## 【0043】

具体的には、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、ベンゾピラニル、1H-ベンゾトリアゾリル、4H-1, 4-ベンゾオキサジニル、4H-1, 4-ベンゾチアジニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、ファノキサチニル、チアンスレニル、フェナンスリジニル、フェナンスロリニル、インドリジニル、(4, 5, 6, 7-) テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジル (-2-イル)、(4, 5, 6, 7-) テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジル、(1, 2, 3, 4-) テトラヒドロイソキノリル (-6-イル)、チアゾロ [5, 4-c] ピリジル (-2-イル)、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピラゾ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル、イミダゾ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジニル、イミダゾ [1, 5-a] ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジニル等が挙げられる。

## 【0044】

「非芳香族複素環基」の例としては、3～8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基が含まれ、例えば、アゼチジニル、オキシラニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、モリホリニル、チオモルホリニル、キヌクリジニル等が挙げられる。

## 【0045】

Qにおける「置換されていてもよい炭化水素基」もしくは「置換されていてもよい複素環基」の「置換基」としては、(a) アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、(b) 複素環基、(c) アミノ、(d) イミドイル、アミジノ、ヒドロキシ、チオール、(e) フッ素、塩

素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、シアノ、ニトロ、(f) カルボキシル、(g) カルバモイル、チオカルバモイル、スルホニル、スルフィニル、スルフィドおよびアシル等が挙げられる。上記(a)～(g)のうち、(e)を除く基はさらに置換基を有していてもよい。

## 【0046】

Qの「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」は、これらの置換基で1から5個任意に置換されうる。かかる置換基としての(a)～(f)を以下に具体的に説明する。

## 【0047】

(a) アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニルの各基は、先述のQの「炭化水素基」として例示された「アルキル基」、「アルケニル基」、「アルキニル基」、「アリール基」、「シクロアルキル基」または「シクロアルケニル基」であるが、好ましくは、C1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、C6-14アリール基、C3-7シクロアルキル基またはC3-6シクロアルケニル基である。

## 【0048】

これらが更に任意の置換基RI (RIは、C1-6のアルコキシ、C1-6アルコキシカルボニル、カルボキシル、C1-6アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいカルバモイル、ハロゲン、C1-6アルキル、ハロゲン化C1-6アルキル、C1-6アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ、C2-6アルケノイルアミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノまたはアミジノから選ばれる基を表す)を含んでいてもよい。

## 【0049】

(b) 複素環基は、先述のQの「複素環基」として例示された「芳香族複素環基」、「非芳香族複素環基」であり、より好ましくは炭素原子以外に窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子から選択されるヘテロ原子1～4個を含むところの、(i)「5～6員の単環式芳香族複素環基」、(ii)「8～12員の縮合式芳香族複素環基」、(iii)「3～8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基」である。

これらが更に任意の置換基 RII (RII は、C1-6 アルキル基、C1-6 アルカノイル基もしくはベンゾイル基を表す) を含んでいてもよい。

【0050】

(c) 「置換されていてもよいアミノ基」とは、置換基 RIII (RIII は、C1-6 アルキル、C1-6 アルカノイル、C2-6 アルケノイル、ベンゾイル、1~5 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C1-6 アルコキシカルボニルから選ばれる基を表す) で 1 または 2 個置換されていてもよいアミノ基や、C1-6 アルキル、C7-10 アラルキルもしくは C6-10 アリールから選ばれる基で置換されていてもよい 3~8 員の単式環状アミノ基が挙げられる。

【0051】

(d) 「置換されていてもよいイミドイル基、同アミジノ基、同ヒドロキシ基もしくは同チオール基」における置換基としては、上記 (c) の RIII (RIII は、C1-6 アルキル、C1-6 アルカノイル、C2-6 アルケノイル、ベンゾイル、1~5 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C1-6 アルコキシカルボニルから選ばれる基を表す) が挙げられる。従って (d) としては、例えば C1-6 アルキルイミドイル基、ホルムイミドイル基もしくはアミジノ基、ベンジルオキシ基、C1-6 アルカノイルオキシ基等が例示される。

【0052】

(e) ハロゲン原子、シアノ基もしくはニトロ基であり、

(f) 「置換されていてもよいカルボキシル基」とは、カルボキシル基、C1-6 アルコキシカルボニル基、C7-12 アリールオキシカルボニル基もしくは C6-10 アリール-C1-4 アルコキシカルボニル基等が挙げられる。これら (f) 中のアリール基は、更に、置換基 RIV で置換されていてもよい。ここで RIV は、上記 (b) の置換基 RII (RII は、C1-6 アルキル基、C1-6 アルカノイル基もしくはベンゾイル基を表す) で 1~2 個まで置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、1~5 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C1-6 アルキル基、もしくは 1~5 個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルコキシ基を表す。

【0053】

(g) 「置換されていてもよいカルバモイル基、同チオカルバモイル基、同スルホニル、同スルフィニル、同スルフィドおよび同アシル基」とは、例えば  $-CO-NR_gR_{g'}$ 、 $-CS-NR_gR_{g'}$ 、 $-SO_y-R_g$ 、 $-CO-R_g$  で示される基であり、ここで、

$R_g$  は、水素原子もしくは置換基  $RV$  ( $RV$  は、 $C1-6$  アルキル、 $C3-6$  シクロアルキル、 $C6-10$  アリール、 $C7-10$  アラルキルもしくは複素環基を表し、当該複素環基は炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子 1~4 個を含むところの (i) 5~6 員の単環式芳香族複素環基、(ii) 8~12 員の縮環式芳香族複素環基、(iii) 3~8 員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基であり、これらの各々のアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキルもしくは複素環基は、更に上述 (f) の置換基  $RIV$  で置換されていてもよい) を表し、

$R_{g'}$  は、水素原子もしくは  $C1-6$  アルキル、 $C3-6$  シクロアルキル基もしくは  $C7-10$  アラルキル基から選ばれる基であり、  
 $y$  は 0、1、もしくは 2 である。

#### 【0054】

上記式 (I) の化合物において、 $Q$  は、好ましくは、

[1-1-a] 「置換されていてもよい炭化水素基」もしくは「置換されていてもよい複素環基」として、例えば、

(1)  $C1-10$  アルキル基、(2)  $C2-6$  アルケニル基、または (3)  $C2-6$  アルキニル基、(4)  $C3-9$  シクロアルキル基、(5)  $C3-6$  のシクロアルケニル基、(6)  $C4-6$  シクロアルカジエニル基、(7)  $C6-14$  アリール基、(8) 炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子 1~4 個を含むところの (i) 5~6 員の単環式芳香族複素環基、(ii) 8~12 員の縮環式芳香族複素環基、(iii) 3~8 員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基であり、上記 (1) ~ (8) のそれぞれの基は、置換されていないかまたは以下に示される (a-1) ~ (g-1) から選択されるクラスの置換基で任意に 1~5 個置換されていてもよい。

#### 【0055】



ここで各クラスは、

(a-1) : C1-6 アルキル基、C2-6 アルケニル基、C2-6 アルキニル基、C6-14 アリール基、C3-7 シクロアルキル基またはC3-6 シクロアルケニル基であり、これらの各々の置換基は更に、置換基 R I (R I は、C1-6 のアルコキシ、C1-6 アルコキシカルボニル、カルボキシル、C1-6 アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいカルバモイル、ハロゲン、C1-6 アルキル、ハロゲン化C1-6 アルキル、C1-6 アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ、C2-6 アルケノイルアミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノまたはアミジノから選ばれる基を表す) で置換されていてもよく、

【0056】

(b-1) : 炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1~4個を含むところの (i) 5~6員の単環式芳香族複素環基、(ii) 8~12員の縮環式芳香族複素環基、(iii) 3~8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基であり、これらの各々の複素環基は更に、置換基 R I I (R I I は、C1-6 アルキル、C1-6 アルカノイルもしくはベンゾイルから選ばれる基を表す) で置換されていてもよく、

【0057】

(c-1) : 置換基 R I I I (R I I I は、C1-6 アルキル、C1-6 アルカノイル、C2-6 アルケノイル、ベンゾイル、1~5個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1-6 アルコキシカルボニルから選ばれる基を表す) で置換されていてもよいアミノ基、または、C1-6 アルキル、C7-10 アラルキルもしくはC6-10 アリールから選ばれる基で置換されていてもよい3~8員の単式環状アミノ基であり、

【0058】

(d-1) : イミドイル基、アミジノ基、ヒドロキシ基もしくはチオール基であり、これらの各々の置換基は更に、上記 (c-1) の置換基 R I I I から選ばれる基で置換されていてもよい、

(e-1) : ハロゲン原子、シアノ基もしくはニトロ基であり、

(f-1) : カルボキシル基、C1-6 アルコキシカルボニル基、C7-12 ア

リールオキシカルボニル基もしくはC6-10アリール-C1-4アルコキシカルボニル基であり；(f-1)中のアリール基は、更に置換基RIV(RIVは、上記(c-1)のRIIIから選ばれる基で1~2個まで置換されていてもよいアミノ、1~5個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1-6アルキルもしくはC1-6アルコキシ、ハロゲン原子、ヒドロキシ、ニトロ、シアノから選ばれる基を表す)で置換されていてもよい、

## 【0059】

(g-1)：基-CONR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>'、-CSNR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>'、-CO-R<sub>g</sub>もしくは-SO<sub>y</sub>-R<sub>g</sub>であり、

R<sub>g</sub>は、水素原子もしくは置換基RV(RVは、C1-6アルキル、C3-6シクロアルキル、C6-10アリール、C7-10アラルキルもしくは複素環基を表し、当該複素環基は炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1~4個を含むところの(i)5~6員の単環式芳香族複素環基、(ii)8~12員の縮環式芳香族複素環基、(iii)3~8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基であり、これらの各々のアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキルもしくは複素環基は、更に上述(f-1)の置換基RIVで置換されていてもよい)をあらわし、

R<sub>g</sub>'は、水素原子もしくはC1-6アルキル、C3-6シクロアルキル基もしくはC7-10アラルキル基から選ばれる基であり、

yは0、1もしくは2である。

## 【0060】

ここで、上記の(a-1)~(g-1)で示される基において、「特に好ましい基」としては、C1-6アルキル、C2-6アルケニル、C2-6アルキニル、ハロゲン原子、ハロゲン化C1-6アルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、カルバモイル、C1-6アルコキシ、C2-6アルケニルオキシ、C2-6アルキニルオキシ、C1-6アルキルチオ、C1-6アルキルスルフィニル、C1-6アルキルスルホニル、モノ/ジC1-6アルキルアミノ、C1-6アルコキシカルボニル、C2-6アルカノイル、C2-6アルカノイルアミノ、ヒドロキシ-C1-6アルキル、C1-6アルコキシ-C1-6アルキル、カルボキシ-C

1-6アルキル、C1-6アルコシキカルボニル-C1-6アルキル、カルバモイル-C1-6アルキル、N-(C1-6)アルキルカルバモイル-C1-6アルキル、N,N-ジC1-6アルキルカルバモイル-C1-6アルキル、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、ベンジル、ベンゾイル等の置換基が挙げられるが、置換基中の芳香環は更にハロゲン原子、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシル、カルバモイル、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、モノ/ジC1-6アルキルアミノ、ジ-C1-6アルキルカルバモイル、C1-6アルコシカルボニル、N-C1-6アルキルカルバモイル、N,N-ジC1-6アルキルカルバモイルおよびC2-6アルケノイルアミノから選ばれる基で1~3個置換されているもよい。

## 【0061】

[1-1-b] 好ましくは、Qは、(1) C1-6アルキル基、(2) C2-6アルケニル基、(7) C6-14アリール基、(8) 炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1~4個を含むところの(i) 5~6員の単環式芳香族複素環基、(ii) 8~12員の縮環式芳香族複素環基、(iii) 3~8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基であり、ここで(1)、(2)、(7)および(8)の各基は、更に上述の[1-1](a-1)~(g-1)から選択されるクラスの置換基(とりわけそこに「特に好ましい基」として列記された基)で任意に1~2個置換されているもよい。

## 【0062】

[1-1-c] より好ましくは、Qは、(1') または(2') として、置換基(a-1)としてC6-14アリール基または置換基(b-1)として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1~4個を含むところの(i) 5~6員の単環式芳香族複素環基、(ii) 8~12員の縮環式芳香族複素環基から選ばれる何れかの芳香環基から選ばれるいずれかの置換基で1つ置換された、

C1-6アルキル基(とりわけC1-2のアルキル基)もしくはC2-6アルケ

ニル基（とりわけC 2のアルケニル基）、

或いは（7'）ハロゲン原子で1～2個置換されていてもよいC 6 - 1 4 アリール基、または、（8'）ハロゲン原子で1～2個置換されていてもよい炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1～4個を含むところの（i）5～6員の単環式芳香族複素環基、（i i）8～12員の縮環式芳香族複素環基、（i i i）3～8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基である。

【0 0 6 3】

かかる（1'）もしくは（2'）の置換基中の芳香環は、更にハロゲン原子、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシル、カルバモイル、C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、モノ／ジC 1 - 6 アルキルアミノ、ジC 1 - 6 アルキルカルバモイル、C 1 - 6 アルコキシカルボニル、N - C 1 - 6 アルキルカルバモイル、N，N - ジ1 - 6 アルキルカルバモイルおよびC 2 - 6 アルケノイルアミノから選ばれる基で1～3個置換されていてもよい。

【0 0 6 4】

また（7'）および（8'）の置換基中の芳香環は、更に上述の（a - 1）～（g - 1）から選択されるクラスの置換基（とりわけ「特に好ましい基」として列記された基）で任意に1～2個置換されていてもよい。

【0 0 6 5】

〔1 - 1 - d〕更に好ましくは、Qは、ベンジル基、フェネチル基、スチリル基、1 - ナフチル基、2 - ナフチル基、ベンゾフラン - 2 - イル基、ベンゾチエン - 2 - イル基、インドリル - 2 - イル基、キノリン - 3 - イル基、であり、更にそれらの芳香環は、ハロゲン原子（とりわけ塩素原子および臭素原子）もしくはC 1 - 6 アルキル基（とりわけメチル基）で1～2個置換されていてもよい。

【0 0 6 6】

〔1 - 2〕式（I）の化合物において、Aは、水素原子のほか、  
（1）置換されていてもよい飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、  
または、置換されていてもよい飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環基であり

(2) 置換されていてもよいアミノ基または

(3) 置換されていてもよいイミドイル基である。

【0067】

〔1-2-a〕ここで(1)置換されていてもよい飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、または、置換されていてもよい飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環基において、

「飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基」とはQにおける「脂環式炭化水素基」および「アリール基」に列挙される環状炭化水素基のうち炭素数5～6のものが該当する。具体的には、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキサジエニルおよびフェニル等が例示される。

【0068】

「飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環基」とは、Qにおける「芳香族複素環基、飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基」に例示される複素環のうち5～6員の単環式のものが挙げられる。当該環は、炭素原子以外にN、O、Sから選択される少なくとも1つのヘテロ原子（好ましくは1～4個）を含む。

【0069】

具体的には、「非芳香族複素環基」の例としては、アゼチジニル、オキシラニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、

【0070】

「芳香族複素環基」の例としては、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 2, 4-ト

リアジニル、1, 2, 5-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、チアジアジニル等が挙げられる。

【0071】

Aにおける環は、何れも更に、R<sub>q</sub> (R<sub>q</sub>はQの置換基(1)～(8)これらはまた当該置換基(a)～(f)で置換されていてもよいもの全てを含む)で1～3個置換されていてもよい。或いはまた、

R<sub>1</sub> (R<sub>1</sub>はA群(水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルフィニル基、モノーもしくはジ-置換低級アルキルアミノ基、環状アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、ベンゾイル基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキルチオカルボニル基、ヒドロキシ基もしくはモノーもしくはジ-置換低級アルキルアミノカルボニル基)から任意に選ばれる置換基であるか、環状の窒素原子とNオキシド基を形成する酸素原子か、または、A群の置換基により任意数だけ置換されていてもよい、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、フェニル基、5～6員の複素環基である。)から選ばれる基で1～2個置換されていてもよい。

【0072】

[1-2-b] (2)の置換されていてもよいアミノ基としては、置換基R<sub>VII</sub>I (R<sub>VII</sub>Iは、C<sub>1</sub>-10アルキル基、ホルムイミド基、アセトイミドイル基、C<sub>2</sub>-6アルケニル基、C<sub>3</sub>-6シクロアルケニル基、C<sub>3</sub>-9シクロアルキル基、C<sub>4</sub>-6シクロアルカンジエニル基もしくはC<sub>6</sub>-14アリアル基である)で1～2個置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。なお、環状アミノ基は[1-2-a] (1)の「飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環基」に含まれることを注記しておく。

【0073】

[1-2-c] また(3)の置換されていてもよいイミドイル基としては、

基; -C(R<sub>VII</sub>I')=N-R<sub>VII</sub>I"

(R V I I' および R V I I" は同一もしくは異なって水素原子あるいは上述 (2) の置換基 R V I I から任意に選択される基である) が挙げられる。

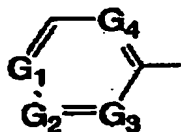
なお、環状イミドイル基は [1-2-a] (1) の「不飽和の 5~6 員の複素環基」に含まれることを注記しておく。

【0074】

より好ましくは、A が水素原子のほか、

[1-2-a1] 炭素原子以外に 1~4 個の窒素原子か 1~3 個の酸素原子もしくは硫黄原子を含みうる 5 員の芳香族の複素単環基、もしくは、下記の基であり

【化 9】



【0075】

ここで、 $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$  は独立に CH または N であり、いずれの環も上述の (a) ~ (g) により任意に 1~2 個置換されていてもよく、

[1-2-b1] C1-10 アルキル基もしくは C6-14 アリール基で 1~2 個置換されていてもよいアミノ基、ホルムイミドイル-アミノ基、アセトイミドイルアミノ基、または、

[1-2-c1] 基:  $-N(Ra'')-C(Ra')=N-Ra$  または  
基:  $-C(Ra')=N-Ra$  であり、

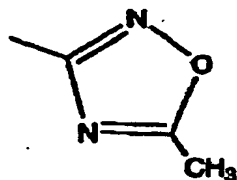
(各々の基において、 $Ra''$  は水素原子もしくは C1-6 アルキル基であり；

$Ra'$  は水素原子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルカノイル基、ベンゾイル基、C1-6 アルキル、C1-6 アルカノイルもしくはベンゾイルから選ばれる基で 1~2 個置換されていてもよいアミノ基、または C1-6 アルコキシ基であり；

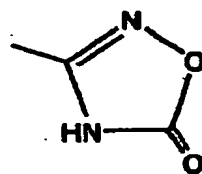
$Ra$  は水素原子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルカノイル基、またはベンゾイル基であり)、または、それぞれの基の  $-C(Ra')=N-Ra$  の部分において、

【0076】

【化 1 0】



または



を形成してもよい。

【0 0 7 7】

〔1-3〕式（I）の化合物において、Bは

〔1-3-a〕単結合、カルボニル基、 $-S(O)_x-$ （とりわけxは0～2であり、好ましくは2であり）、もしくは置換（とりわけハロゲン化されていてもよいC1-6アルキル基もしくはハロゲン化されていてもよいC1-6アルコキシ基で置換）されていてもよいC1-2アルキレン基であり、

〔1-3-b〕好ましくは、単結合、カルボニル、 $-SO_2-$ であり、

〔1-3-c〕より好ましくは単結合である。

【0 0 7 8】

〔1-4〕式（I）の化合物において、Dが、

〔1-4-a〕水素原子であるか、基 $-CO-R_5$ （ $R_5$ は水素原子もしくは置換基である）であるか、または、置換（このましくは後述する $R_{15}$ により置換）されていてもよいC1-6アルキル基である。

【0 0 7 9】

$R_5$ は、好ましくは、水素原子、ヒドロキシ基、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルコキシカルボニルアルキル基、あるいは、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基、同ベンジルオキシ基、または、置換されていてもよいアミノ基とりわけ基 $-NR_6R_7$ （ここで $R_6$ および $R_7$ は同一もしくは異なって、水素原子、C1-6アルキル、C4-7シクロアルキル、C2-6アルケニル、あるいは $R_6$ と $R_7$ とはそれらが結合している窒素原子といっしょになって5～7員の複素環を形成するが当該複素環は更にN, S, Oから選ばれるヘテロ原子を1～2個含有していてもよい）であるが、これらの置換基 $R_5$ は更に、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシル、C1-6アルコキシカルボニル、オキソ、C1-6アルキル、



ヒドロキシ-C1-6アルキル、C1-6アルコキシ-C1-6アルキル、カルボキシC1-6アルキル、C1-6アルキル-C1-6アルコシカルボニル、カルバモイルC1-6アルコキシから選ばれる基で置換されていてもよい。

【0080】

[1-4-b] より好ましくは、Dは、水素原子または、

1) カルボキシル基、C1-6アルキルカルボニル基、C1-6アルコシカルボニル基、C1-6アルコシカルボニルアルキルカルボニル基あるいは、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシルカルボニル基もしくは同ベンジルオキシルカルボニル基から選ばれる基であるか、

2) モノ-もしくはジ-C1-6アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、C1-6アルコシカルバモイル基、C1-6アルコシカルボニルアルキルカルバモイル基、オキソ、ヒドロキシ、アミノおよびカルボキシルで置換されていてもよい環状アミノカルボニル基（とりわけピロリジン-1-イルカルボニル基、ピペリジン-1-イルカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、4-モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、1,1-ジオキソ-4-チオモルホリノカルボニル）、或いは、N-フェニルカルバモイル基もしくは式  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{O})_q\text{R}_{10}$  または  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_t\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$  で示される基から選ばれる基（式中  $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{11}$  および  $\text{R}_{12}$  は独立に水素原子、C1-6アルキル基、フェニル基、C1-6アルキルフェニル基、 $p$  は0~4の整数、 $q$  は0~2の整数、 $t$  は1~4の整数である）であるか、または、

3)  $\text{R}_{15}$  で置換されていてもよいC1-6アルキル基（好ましくはメチル、エチル）である（ $\text{R}_{15}$  はカルボキシル基、C1-6アルコシカルボニル基、ヒドロキシ基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ-もしくはジ-置換C1-6アルキルアミノ基、C1-6アルカノイルアミノ基、C1-6アルキルスルホニルアミノ基、オキソ、ヒドロキシ、アミノおよびカルボキシルで置換されていてもよい5~6員の環状アミノ基（とりわけピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、4-モ

ルホリノ、チオモルホリノ、1, 1-ジオキソ-4-チオモルホリノ) あるいは N-ヒドロキシイミノ基 (アルドキシム基) を表す)。

【0081】

[1-4-c] 更に好ましくは、Dは水素原子、

1) カルボキシ基、C 1-2 アルキルカルボニル基、C 1-2 アルコキシカルボニル基、C 1-2 アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基から選ばれる基であるか、あるいは、C 1-2 アルキル、C 1-2 アルコキシ、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシカルボニル基もしくは同ベンジルオキシカルボニル基から選ばれる基であるか

2) モノ-もしくはジ-C 1-2 アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、C 1-2 アルコキシカルバモイル基、C 1-2 アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、オキソ、ヒドロキシ、アミノおよびカルボキシで置換されていてもよい環状アミノカルボニル基 (とりわけピロリジン-1-イルカルボニル基、ピペリジン-1-イルカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、4-モルホリノカルボニル基、チオモルホリノカルボニル基、1, 1-ジオキソ-4-チオモルホリノカルボニル基) または、

3)  $R_{15}'$  で置換されていてもよいメチル基もしくはエチル基である ( $R_{15}'$  は、カルボキシ基、C 1-2 アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、C 1-2 アルコキシ基、C 1-3 アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ-もしくはジ-置換C 1-2 アルキルアミノ基、C 1-2 アルカノイルアミノ基、オキソ、ヒドロキシ、アミノおよびカルボキシで置換されていてもよいピロリジン-1-イル基、同ピペリジン-1-イル基、同ピペラジン-1-イル基、同4-モルホリノ基、同チオモルホリノ基もしくは同1, 1-ジオキソ-4-チオモルホリノ基を表す) が好ましい。

【0082】

[1-5] 式 (I) において、Xは、

[1-5-a]  $A'-B'-$  で置換されていてもよいメチン基 ( $A'$  はAの定義から、 $B'$  はBの定義から選択される基を表す)、または窒素原子であり、

[1-5-b] 好ましくは、メチン基もしくは窒素原子であり、

[1-5-c] より好ましくは窒素原子である。

【0083】

[1-6] 式 (I) において、Y は、

[1-6-a] 酸素原子、 $-S(O)_y-$  ( $y$  は 0~2 の整数であり)、置換されていてもよいイミノ基 ( $-NH-$ ) であり、イミノ基の置換基としては、上述 [4] の D として説明された、1)  $-CO-R_5$  ( $R_5$  は上述の定義から選択される基である)、2)  $R_{15}$  で置換されていてもよい C 1-6 アルキル基 ( $R_{15}$  は上述の定義から選択される基である)、3) C 1-6 のアルキル、C 1-6 アルコキシもしくはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、あるいは 4) N-オキシド基である。

【0084】

[1-6-b] 好ましくは、Y は酸素原子が好ましく、

[1-6-c] 次いで  $-S(O)_y-$  ( $y$  は 0~2 の整数であり、とりわけ 0 であり) がこのましく、もしくは

[1-6-d] 無置換のイミノ基 ( $-NH-$ ) が好ましい。

【0085】

[1-7] 式 (I) において、Z は、

[1-7-a] メチレン基、カルボニル基、チオカルボニル基であり、

[1-7-b] 好ましくは、カルボニル基である。

【0086】

[1-8] 式 (I) において、T は、

[1-8-a]  $-S(O)_z-$  ( $z$  は 0~2 の整数であり、とりわけ 2 であり)、カルボニル基、置換 (とりわけハロゲン化されていてもよい C 1-6 アルキル基もしくはハロゲン化されていてもよい C 1-6 アルコキシ基で置換) されていてもよい C 1-2 のアルキレン基であり、

[1-8-b] 好ましくは、 $-SO_2-$  である。

【0087】

[1-9] 式 (I) において、l、m、n、は、

[1-9-a] それぞれ独立に 0、1、2 から選択される整数であり、但し 1、

mは同時に0ではなく、

[1-9-b] より好ましくは、lが1、mが0もしくは1、nは1である。

【0088】

[1-10] 式 (I) において、rは0または1である。また、点線と実線とで表される結合は、単結合、もしくはrが0のときは二重結合を表わす。

[1-11] Yを含む環 (5~8員の環) は置換基としてオキソ基を有していてもよい。

【0089】

式 (I) の化合物において、好ましい化合物は、上記 [1-1] ~ [1-11] の任意の組あわせによって設定しうる。具体的な例としては、

Qが、(1) C1-10アルキル基、(2) C2-6アルケニル基、(3) C2-6アルキニル基、(4) C3-9シクロアルキル基、(5) C3-6のシクロアルケニル基、(6) C4-6シクロアルカジエニル基、(7) C6-14アリール基、(8) 炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1~4個を含むところの (i) 5~6員の単環式芳香族複素環基、(ii) 8~12員の縮環式芳香族複素環基、(iii) 3~8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基であり、上記 (1) ~ (8) のそれぞれの基は、置換されていないかまたは以下の (a) ~ (g) から選択されるクラスの置換基で任意に1~5個置換されていてもよく、

【0090】

(a) C1-6アルキル基もしくはC6-14アリール基でありこれらは更に置換基RI (RIは、C1-6のアルコキシ基、ハロゲン、C1-6アルキル基、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基もしくはアミジノ基を表す) で置換されていてもよく、

(b) 炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1~4個を含むところの (i) 5~6員の単環式芳香族複素環基、(ii) 8~12員の縮環式芳香族複素環基、(iii) 3~8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基であり、これらの各々の複素環基は更に、置換基RII (RIIは、C1-6アルキル基、C1-6アルカノイル基も

しくはベンゾイル基を表す)で置換されていてもよく、

(c) 置換基 R I I I (R I I I は、C 1-6 アルキル基、C 1-6 アルカノイル基、ベンゾイル基もしくはハロゲン化されていてもよい C 1-6 アルコキシカルボニル基、C 1-6 アルキルイミドイル基、ホルムイミドイル基もしくはアミジノ基を表す) から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

(d) イミドイル基、アミジノ基、ヒドロキシ基もしくはチオール基であり、これらの各々の置換基は更に、C 1-6 アルキル基、C 1-6 アルカノイル基、ベンゾイル基もしくはハロゲン化されていてもよい C 1-6 アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されていてもよい、

(e) ハロゲン原子、シアノ基もしくはニトロ基、

(f) カルボキシ基、C 1-6 アルコキシカルボニル基、C 7-12 アリーロキシカルボニル基もしくは C 6-10 アリール-C 1-4 アルコキシカルボニル基であり、これらのアリール基は更に置換基 R I V (R I V は、ヒドロキシ、上記 (c) の置換基 R I I I から選ばれる基で 1-2 個まで置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、1-5 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C 1-6 アルキル基、もしくは 1-5 個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルコシキ基を表す)で置換されていてもよい、

(g) -CO-RV であり、RV は、C 1-6 アルキル基、C 3-6 シクロアルキル基、C 6-10 アリール基、C 7-10 アラルキル基もしくは複素環基を表し、当該複素環基は炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子 1-4 個を含むところの (i) 5-6 員の単環式芳香族複素環基、

【0091】

(i i) 8-12 員の縮環式芳香族複素環基、(i i i) 3-8 員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基であり、

T が、-S(O)<sub>z</sub> であり、z が 2 であり、

A が、水素原子、

(1) 炭素原子以外に 1-4 個の窒素原子か 1-3 個の酸素原子もしくは硫黄原子を含みうる 5-6 員の芳香族もしくは非芳香族の複素単環基であり、

これらの環は、更に以下の (a) ~ (d) の置換基で置換されていてもよく、

(a) ハロゲン原子、(b) アミノ基、(c) ハロゲン、アミノ、カルボキシルもしくはヒドロキシからなる置換基で置換されていてもよい C1-6 アルキル基、(d) カルボキシル基、C1-6 アルコキシカルボニル基、C7-12 アリールオキシカルボニル基、C1-6 アリール-C1-4 アルコキシカルボニル基、これらのアリールは、更に置換基 RIV (RIV は、ヒドロキシ、置換基 RI (C1-6 アルキル、C1-6 アルカノイルもしくはベンゾイルから選ばれる基) で 1~2 個まで置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、1~5 個のハロゲンで置換されていてもよい C1-6 アルキル基、もしくは 1~5 個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルコキシ基を表す) で置換されていてもよく、

【0092】

(2) C1-10 アルキル基もしくは C6-14 アリール基で 1~2 個置換されていてもよいアミノ基、もしくは、

(3) 基:  $-N(Ra'')-C(Ra')=N-Ra$  または基:  $-C(Ra')=N-Ra$  であり、

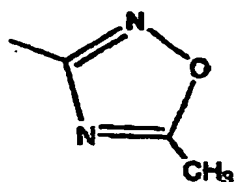
$Ra''$  は水素原子もし  $k$  は C1-6 アルキル基であり、

$Ra'$  は水素原子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルカノイル基、ベンゾイル基、C1-6 アルキル、C1-6 アルカノイルもしくはベンゾイルから選ばれる基で 1~2 個置換されていてもよいアミノ基、または C1-6 アルコキシ基であり

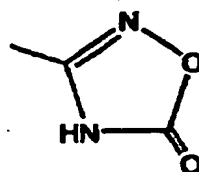
$Ra$  は水素原子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルカノイル基、またはベンゾイル基であり、

またはそれぞれの  $-C(Ra')=N-Ra$  の部分が、

【化 11】



または



または

を形成してもよく、

B が、単結合、 $-SO_2-$  もしくは置換されていてもよい C 1 - 2 アルキレンであり、

D が、水素原子、基  $-CO-R_5$  ( $R_5$  は水素原子もしくは置換基である) または、置換 (このましくは後述する  $R_{15}$  により置換) されていてもよい C 1 - 6 アルキル基である。

【0093】

$R_5$  は、好ましくは、水素原子、ヒドロキシ、C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ、C 1 - 6 アルコキシカルボニルアルキル、または置換されていてもよいアミノ基とりわけ基  $-NR_6R_7$  (ここで  $R_6$  および  $R_7$  は同一もしくは異なって、水素原子、C 1 - 6 アルキル、C 4 - 7 シクロアルキル、C 2 - 6 アルケニルあるいはそれらが結合している窒素原子といっしょになって 5 ~ 7 員の複素環を形成するが当該複素環は更に N, S, O から選ばれるヘテロ原子を 1 ~ 2 個含有していてもよい) であるがこれらの置換基  $R_5$  は更に、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシル、C 1 - 6 アルコキシカルボニル、オキソ、C 1 - 6 アルキル、ヒドロキシ-C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルコキシ-C 1 - 6 アルキル、カルボキシ-C 1 - 6 アルキル、C 1 - 6 アルキル-C 1 - 6 アルコキシカルボニル、カルバモイル-C 1 - 6 アルコキシから選ばれる基で置換されていてもよい。

【0094】

より好ましくは、水素原子または、

1) カルボキシル基、C 1 - 6 アルキルカルボニル基、C 1 - 6 アルコキシカルボニル基、C 1 - 6 アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基から選ばれる基であるか、

2) モノ-もしくはジ-C 1 - 6 アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、C 1 - 6 アルコキシカルバモイル基、C 1 - 6 アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、オキソ、ヒドロキシ、アミノおよびカルボキシルで置換されていてもよい環状アミノカルボニル基 (とりわけピロリジン-1-イルカルボニル基、ピペリジン-1-イルカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、4-モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、1, 1-ジオキソ-4-

チオモルホリノカルボニル)、或いは、N-フェニルカルバモイル基もしくは式  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{O})_q\text{R}_{10}$  または  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_t\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$  で示される基から選ばれる基(式中  $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{11}$  および  $\text{R}_{12}$  は独立に水素原子、C 1 - 6 アルキル基、フェニル基、C 1 - 6 アルキルフェニル基、 $p$  は 0 ~ 4 の整数、 $q$  は 0 ~ 2 の整数、 $t$  は 1 ~ 4 の整数である)であるか、または、

3)  $\text{R}_{15}$  で置換されていてもよい C 1 - 6 アルキル基(好ましくはメチル、エチル)である( $\text{R}_{15}$  はカルボキシル基、C 1 - 6 アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、C 1 - 6 アルコキシ基、C 1 - 6 アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ-もしくはジ-置換 C 1 - 6 アルキルアミノ基、C 1 - 6 アルカノイルアミノ基、C 1 - 6 アルキルスルホニルアミノ基、オキソ、ヒドロキシ、アミノおよびカルボキシルで置換されていてもよい 5 ~ 6 員の環状アミノ基(とりわけピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、4-モルホリノ、チオモルホリノ、1, 1-ジオキソ-4-チオモルホリノ)あるいは N-ヒドロキシイミノ基(アルドキシム基)を表す)。

【0095】

X が CH もしくは N であり、

Y が、酸素原子、 $-\text{S}(\text{O})_y-$  ( $y$  は 0 ~ 2 の整数、とりわけ 0 である) もしくは NH であり、

Z がメチレン基、カルボニル基もしくはチオカルボニル基(とりわけカルボニル基)であり、

l、m、n、はそれぞれ独立に 0、1、2 から選択される整数であり、但し l、m は同時には 0 ではなく、r は 0 もしくは 1 の整数であり、点線と実線で表される結合は、単結合、もしくは r が 0 のときは二重結合を表わす。

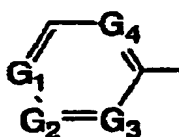
【0096】

更に上記の範囲において、より好ましくは、

A が、炭素原子以外に 1 ~ 4 個の窒素原子か 1 ~ 3 個の酸素原子もしくは硫黄原子を含みうる 5 員の芳香族の複素単環基、もしくは、下記の基であり



【化 1 2】



【0 0 9 7】

ここで、 $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$  は独立に CH または N であり、少なくとも 1 つが N であるものが好ましい。より好ましくは  $G_1$  が N で、 $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$  が CH であるもの； $G_2$  が N で、 $G_1$ ,  $G_3$ ,  $G_4$  が CH であるもの； $G_3$  が N で、 $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_4$  が CH であるもの； $G_1$ ,  $G_2$  が N で、 $G_3$ ,  $G_4$  が CH であるもの； $G_1$ ,  $G_3$  が N で、 $G_2$ ,  $G_4$  が CH であるもの； $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_4$  が N で、 $G_3$  が CH であるもの； $G_1$ ,  $G_3$ ,  $G_4$  が N で、 $G_2$  が CH のものであり、さらには、 $G_1$  が N であり、 $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$  が CH であるもの； $G_1$ ,  $G_3$  が N であり、 $G_2$ ,  $G_4$  が CH であるもの； $G_1$ ,  $G_3$ ,  $G_4$  が N で、 $G_2$  が CH であるものがより好ましい。

【0 0 9 8】

より具体的には、4-ピリジル、3-ピリジル、2-ピリジル、4-ピリミジニル、3-ピリミジニル、4-ピリダジニルが挙げられる。とりわけ好ましくは、4-ピリジル、4-ピリミジニルである。

なお、上記のいずれの  $G_1 \sim G_4$  の N において N-オキシドを形成しうるが、 $G_1$  の N-オキシドが好ましい（とりわけ少なくとも  $G_1$  が N であるものが好ましく）。また、いずれの環も上述の [2-a] の置換基で任意に 1~2 個置換されていてもよく、

B が単結合である化合物が好ましい。

【0 0 9 9】

好ましい化合物を以下に具体的に数例挙げる。

- 1, 4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン、
- 1, 4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(

メトキシメチル) - 7-オキサ-1' - (4-ピリミジニル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' - ピペリジン] - 2-オン、

1, 4-ジアザ-4 - (6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 7-オキサ-1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' - ピペリジン] - 2-オン、

1, 4-ジアザ-4 - (6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル) - 6 - (エトキシカルボニルメトキシメチル) - 7-オキサ-1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' - ピペリジン] - 2-オン、

1, 4-ジアザ-4 - (6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル) - 6 - (カルボキシメトキシメチル) - 7-オキサ-1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' - ピペリジン] - 2-オン、

1, 4-ジアザ-6 - (メトキシメチル) - 4 - (2-ナフタレンスルホニル) - 7-オキサ-1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' - ピペリジン] - 2-オン、

6 - (アセトキシメチル) - 1, 4-ジアザ-4 - (6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル) - 7-オキサ-1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' - ピペリジン] - 2-オン、

1, 4-ジアザ-4 - [6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル] - 6 - (メトキシメチル) - 7-オキサ-1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 4. 0] デカン-9, 4' - ピペリジン] - 2-オン

1, 4-ジアザ-4 - (6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル) - 7-オキサ-1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' - ピペリジン] - 2-オン

1, 4-ジアザ-4 - (6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル) - 7-オキサ-1' - (4-ピリミジニル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' - ピペリジン] - 2-オン

1, 4-ジアザ-4 - ((E) - 4-クロロスチリルスルホニル) - 7-オキサ-1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' - ピペリジン] - 2-オン

1, 4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビスクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンメタンスルホン酸塩。

【0100】

〔2〕本発明の態様2は、本発明の第2の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物である。

〔2-a〕より詳細には、当該医薬組成物が、

1) 抗凝固剤、血栓または塞栓によって引き起こされる疾病の予防及び/または治療剤、

2) 抗凝固剤の有効な疾患の予防及び/または治療剤、FXa阻害が有効な疾病の予防及び/または治療剤、

3) 心房細動・人工弁あるいは心臓弁膜症に伴う塞栓（好ましくはこれらの疾患に伴う脳塞栓症発症）の予防剤、一過性脳虚血発作予防及び/または治療剤（とくに再発予防剤）、

4) DICの予防及び/または治療剤、インフルエンザウイルス感染症の予防及び/または治療剤或いは深部静脈血栓症の予防及び/または治療剤のいずれかである。

【0101】

〔3〕本発明の第3の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を含有することを特徴とするFXa阻害剤である。

〔3-a〕より詳しくは、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とした、特異的なFXa阻害剤である。また、経口投与可能なFXa阻害剤であり、さらに経口投与可能な特異的なFXa阻害剤である。

【0102】

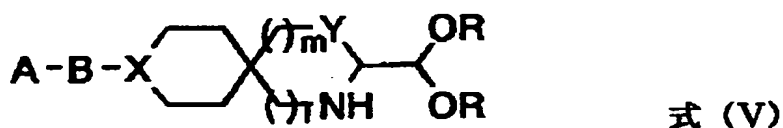
〔3-b〕式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を用いることを特徴とする試薬である。当該試薬には、FXa阻害作用を利用した、哺乳動物の血液凝固能の異常を診断するための試薬、生理学的実験において定量的なF

X a 阻害作用を利用した試薬等が例示される。

【0103】

〔4〕本発明の態様4は、式(V)の化合物である。

【化13】



(式中、A、B、X、Y、l、mの定義は、式(I)と同一であり、Rは、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、ヒドロキシもしくはハロゲン原子で置換されていてもよいC1-6アルキル基、または、2つのRが結合してC1-6アルキル、C1-6アルコキシ、ヒドロキシもしくはハロゲン原子で置換されていてもよいC2-4のアルキレン基を形成してもよい)

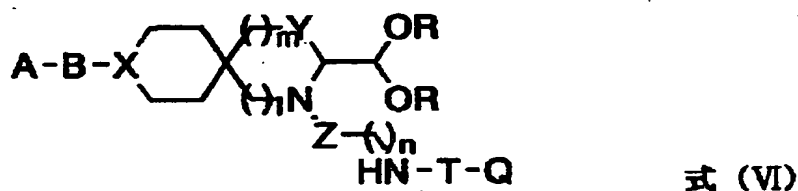
【0104】

式(V)の化合物は、式(I)の合成上の中間体として有用な新規化合物である。なお、A、B、X、Y、l、mの好ましい範囲は式(I)の好ましい説明に基づく。Rは好ましくはメチル基、エチル基、1,2-エチレン基もしくは1,3-プロピレン基が挙げられる。

【0105】

〔5〕本発明の態様5は、式(VI)の化合物である。

【化14】



(式中、A、B、X、Y、Z、T、Q、l、m、nの定義は、式(I)と同一であり、Rは、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、ヒドロキシもしくはハロゲン原子で置換されていてもよいC1-6アルキル基、または、2つのRが結合してC1-6アルキル、C1-6アルコキシ、ヒドロキシもしくはハロゲン原子で置換されていてもよいC2-4のアルキレン基を形成してもよい)

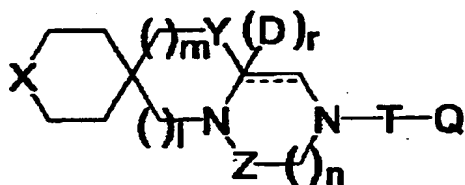
【0106】

式 (VI) の化合物は、同じく式 (I) の合成上の中間体として有用かつ新規な化合物である。なお、A, B, X, Y, l, m の好ましい範囲は式 (I) の好ましい説明に基づく。R は好ましくはメチル基、エチル基、1, 2-エチレン基もしくは1, 3-プロピレン基が挙げられる。

【0107】

[6] 態様の6は、式 (I'')

【化15】



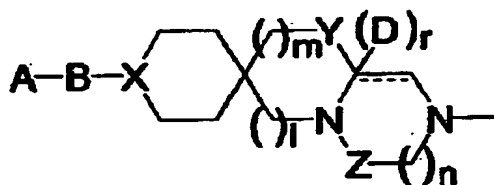
式 (I'')

(式中、X は -CH= もしくは -N= であり、Y, Z, D, T, Q, l, m, n, r の定義は式 (I) のものと同一である) の部分構造をもち、FXa 阻害活性を有する化合物である。式 (I'') の部分構造は、ある化合物が FXa 阻害活性を発現する際に非常に有用かつ新規な部分構造である。

【0108】

[7] 態様の7は、式 (I''')

【化16】



式 (I''')

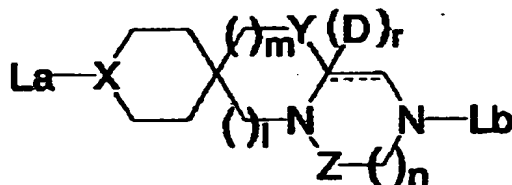
(式中、X はメチン基もしくは窒素原子を表し、A, B, Y, Z, D, l, m, n, r の定義は式 (I) のものと同一である) の部分構造をもち、FXa 阻害活性を有する化合物。式 (I''') の部分構造は、ある化合物が FXa 阻害活性を発現する際に非常に有用かつ新規な部分構造である。

【0109】

[8] 本発明の態様の8は、

[8-a] 下記式 (I') で表される FXa 阻害活性を有する化合物またはその製薬学的に許容される塩でもある。

【化 17】



式 (I')

(式中、Dは、水素原子、 $-\text{CO}-\text{R}_5$  ( $\text{R}_5$ は水素原子もしくは置換基)、もしくは置換されていてもよいC1-6アルキル基であり、

Xは、メチン基または窒素原子であり

Yは、酸素原子、 $-\text{S}(\text{O})_y-$ 、または置換されていてもよいイミノ基 ( $-\text{NH}-$ ) であり、

Yを含む環は置換基としてオキソ基を有していてもよく、

Zは、メチレン基、カルボニル基、またはチオカルボニル基であり、

l、m、n、yは、それぞれ独立に0、1、2から選択される整数であり、但しl、mは同時に0ではなく、rは0もしくは1の整数であり、

点線と実線とで表される結合は、単結合、もしくはrが0のときは二重結合を表わし、

LaおよびLbは、式 (I') の化合物がFXaに結合する際に、

Laは、FXaのS3ポケットと会合する塩基性部分を有する基を表し、

Lbは、FXaのS1ポケットと結合する疎水性部分を有し、かつS1ポケット内のTyr228側鎖と相互作用をするが、活性中心のSer195とは共有結合をしない基を表す。(ここでFXaのアミノ酸番号は、Protein Data Bank (PDB) の登録ID: 1FAX (J. Biol. Chem. 1996 Nov. 22; 271(47): 29988-92) に記載されたキモトリプシンナンバーで記載する) )。

なお、このキモトリプシンナンバーに対応するFXaのアミノ酸番号を表にして図22に示す。

【0110】

[8-b] 好ましくは、式 (I') の化合物においてFXaに結合する際に、LbとTyr228との相互作用が、Lbの疎水性部分の一部であるハロゲン原子、メチル基、エチル基もしくはメトキシ基 (好ましくは塩素原子もしくは臭素原

子) を介した相互作用であるものである。例えば、L b の好ましい例として、態様 [1 - 1 - d] の Q と [1 - 8 - a] の T との組合わせで表される基が挙げられる。

【0 1 1 1】

[8 - c] より好ましくは、式 (I') の化合物において本化合物が F X a に結合し、L b の疎水性部分が T y r 2 2 8 と相互作用する際、L b の疎水性部分の中心点 (部分構造に含まれる全ての重原子の X、Y、Z 座標をそれぞれ平均して得られる座標、以下単に中心点と記す) と T y r 2 2 8 側鎖の中心点の間の距離が、6 . 9 ~ 7 . 9 Å にある。

【0 1 1 2】

[8 - d] また、上記 [8 - a] ~ [8 - c] において、更に以下の条件 1 ~ 3 の少なくとも 1 つ以上を満たす F X a 阻害性化合物である。

- 1) F X a に結合する際に、L b の疎水性部分が一部もしくは全体としても S 1 ポケットの A s p 1 8 9 と静電的相互作用しない。
- 2) F X a に結合する際に、L b の疎水性部分の中心点の位置が、S 1 ポケットにおいて以下の条件の 2 つ以上を満たす。
  - i) C y s 1 9 1 の主鎖 C a 原子から 3 . 6 - 4 . 6 Å の距離にある。
  - i i) S e r 1 9 5 の主鎖 C a 原子から 6 . 2 - 7 . 2 Å の距離にある。
  - i i i) S e r 2 1 4 の主鎖 C a 原子から 5 . 5 - 6 . 5 Å の距離にある。
  - i v) T r p 2 1 5 の主鎖 C a 原子から 3 . 6 - 4 . 6 Å の距離にある。
  - v) G l u 2 1 7 の主鎖 C a 原子から 6 . 7 - 7 . 7 Å の距離にある。
  - v i) C y s 2 2 0 の主鎖 C a 原子から 5 . 8 - 6 . 8 Å の距離にある。
- 3) F X a に結合する際に、L a の塩基性部位を有する部分構造の中心点の位置が S 3 ポケットにおいて以下の条件の 2 つ以上を満たす。
  - i) T y r 9 9 側鎖の中心点から 4 . 1 - 5 . 5 Å の距離にある。
  - i i) P h e 1 7 4 側鎖の中心点から 3 . 1 - 4 . 5 Å の距離にある。
  - i i i) T r p 2 1 5 側鎖の中心点から 4 . 1 - 5 . 5 Å の距離にある。
  - i v) L Y S 9 6 主鎖カルボニル酸素原子から 4 . 1 - 6 . 3 Å の距離にある。

v) Glu97 主鎖カルボニル酸素原子から 3.5-5.1 Å の距離にある。

4) vi) が 5~6 員環の置換されていても良い芳香族複素単環基を有する。

【0113】

[8-e] 或いは、[8-a] ~ [8-d] において、FXa に対し、生物学的アッセイによる IC<sub>50</sub> 値で 1 μM 以下、好ましくは 0.5 μM 以下、更に好ましくは 0.1 μM 以下、とりわけ 0.01 μM 以下の阻害活性を有する化合物である。

【0114】

[9] 本発明の態様 9 は、態様 [8-a] ~ [8-d] の何れかの結合条件を FXa との複合体の結晶状態においてみたす FXa 阻害活性を有する化合物である。好ましくは [8-d] の結合状態を満たすものである。

【0115】

[10] 本発明の態様 10 は、有効成分としての態様 8~態様 9 の少なくとも 1 つの化合物を含有することを特徴とする組成物である。かかる組成物は、FXa 阻害活性を有するため、一つには医薬組成物とりわけ態様 2 で説明される疾病の予防もしくは治療剤として有用であり、また態様 3 で説明される FXa 阻害剤としての用途を有する。

【0116】

[11] 本発明の態様 11 は、FXa の阻害を必要とする哺乳動物に、式 (I') の定義を有する化合物を投与、好ましくは経口投与することを特徴とする FXa の阻害方法である。

【0117】

[12] 本発明の態様 12 は、FXa と態様 8 の化合物との複合体の結晶である。

【0118】

[13] 本発明の態様 13 は、

[13-a] FXa またはそのフラグメントの活性部位に競合的に結合する阻害剤を同定もしくは設計するのに有用なファルマコフォアであって以下の (a) ~



(c) の全てを満たすものである。

(a) 阻害剤が、その疎水性部分で S 1 ポケットに結合する際に、その結合様式を規定する立体構造上のパラメーターであり、かつ、S 1 ポケット内の T y r 2 2 8 側鎖と相互作用をもたらすものである。(A s p 1 8 9 との静電的相互作用を必須としないもの)、

(b) 阻害剤が、その塩基性部分で S 3 ポケットに結合する際に、その結合様式を規定する立体構造上のパラメーターである。

(c) 活性中心の S e r - 1 9 5 とは共有結合を形成しない。

なお、FXa のアミノ酸番号は、P r o t e i n D a t a B a n k (P D B) の登録 ID : 1 F A X (J. B i o l. C h e m. 1 9 9 6 N o v. 2 2 ; 2 7 1 ( 4 7 ) : 2 9 9 8 8 - 9 2) に記載されたギモトリブシンナンバーで記載する) を表す。

#### 【0119】

ここで、本発明のファルマコフォアが規定する S 1 ポケットに対して結合する化合物の部分構造は、先に報告されている D X - 9 0 6 5 a 等について報告されている部分構造とは、T y r 2 2 8 との相互作用を必須とし、A s p 1 8 9 との静電的相互作用の存在を前提としていない点において明確に異なる。

#### 【0120】

[13-c] また、[13-a] のファルマコフォアであって、

[13-c1] T y r 2 2 8 との相互作用が、当該疎水性部分の一部であるハロゲン原子、メチル基、エチル基もしくはメトキシ基（好ましくは塩素原子もしくは臭素原子）を介した相互作用を介するもの。

[13-c2] T y r 2 2 8 と相互作用において、当該疎水性部分の midpoint と T y r 2 2 8 側鎖の midpoint の間の距離が、6.9 - 7.9 Å にあるもの。

#### 【0121】

[13-c3] 以下の条件 1) ~ 3) の少なくとも 1 つ以上を満たすもの。

1) F X a に結合する際に、疎水性部分が一部もしくは全体としても S 1 ポケットの A s p 1 8 9 と静電的相互作用しない。

2) F X a に結合する際に、疎水性部分の midpoint の位置が、S 1 ポケットにおい

て以下の条件の2つ以上を満たす。

- i) Cys 191の主鎖Ca原子から3.6-4.6 Åの距離にある。
- ii) Ser 195の主鎖Ca原子から6.2-7.2 Åの距離にある。
- iii) Ser 214の主鎖Ca原子から5.5-6.5 Åの距離にある。
- iv) Trp 215の主鎖Ca原子から3.6-4.6 Åの距離にある。
- v) Glu 217の主鎖Ca原子から6.7-7.7 Åの距離にある。
- vi) Cys 220の主鎖Ca原子から5.8-6.8 Åの距離にある。

【0122】

3) FXaに結合する際に、Laの塩基性部位を有する部分構造の中点の位置がS3ポケットにおいて以下の条件の2つ以上を満たす。

- i) Tyr 99側鎖の中点から4.1-5.5 Åの距離にある。
- ii) Phe 174側鎖の中点から3.1-4.5 Åの距離にある。
- iii) Trp 215側鎖の中点から4.1-5.5 Åの距離にある。
- iv) LYS 96主鎖カルボニル酸素原子から4.1-6.3 Åの距離にある。
- v) Glu 97主鎖カルボニル酸素原子から3.5-5.1 Åの距離にある。

或いは、

[13-c4] 上記[13-c3]の条件1)~3)を全てを満たすもの。

【0123】

[14] 本発明の態様14は、

[14-a] FXaまたはそのフラグメントの活性部位に競合的に結合する阻害剤を同定する方法であって、その活性部位の3次元構造情報をコンピューターシステムに供し、

- (a) 疎水性部分でS1ポケットと会合し、かつTyr 228と相互作用する。
- (b) 塩基性部分で活性部位のS3ポケット内と会合する。
- (c) Ser-195とは共有結合を形成しない

の各条件を全て満たす形で結合すると想定される化合物を同定し、その化合物をFXa阻害活性を測定する生物学的アッセイに供し、該化合物が該アッセイにて

F X a 阻害活性を有するかどうかを決定することからなる阻害剤の同定方法である。

【 0 1 2 4 】

[ 1 4 - b ] 好ましくは、態様 [ 1 4 - a ] において、後述の表 A ( 図 1 3 ~ 図 1 6 としてます ) の座標により規定される活性部位を含む F X a 分子の 3 次元構造情報をコンピュータシステムに供し、該コンピュータシステムにてその活性部位の 3 次元構造を描写し、該活性部位の 3 次元構造に対して試験化合物の 3 次元構造を重ねる際に、該試験化合物の 3 次元構造が、

( a ) その疎水性部分を T y r - 2 2 8 と相互作用可能な様に S 1 ポケットに配置する

( b ) その塩基性部分を S 3 ポケットに配置する

( c ) S e r - 1 9 5 とは共有結合を形成しない

の各条件を全て満たす形で配置した上で、該試験化合物の 3 次元構造が空間的にその活性部位に適合するか否かを評価し、その活性部位に空間的に適合する試験化合物を調整し、その試験化合物を F X a 阻害活性を測定する生物学的アッセイに供し、該試験化合物が該アッセイにて F X a 阻害活性を有するか否かを決定することを特徴とする阻害剤の同定方法である。

【 0 1 2 5 】

[ 1 4 - c ] 或いは、F X a またはそのフラグメントの 3 次元構造情報を用い、

( a ) 疎水性部分で S 1 ポケットと会合し、かつ、T y r 2 2 8 と相互作用する

( b ) 塩基性部分で S 3 ポケット内と会合する

( c ) S e r 1 9 5 とは共有結合を形成しない

という会合条件を満たす化合物をコンピューターを用いて評価することを特徴とする薬物設計の方法である。

[ 1 4 - d ] 態様 [ 1 4 - a ] ~ [ 1 4 - c ] において、更に、

[ 1 4 - d 1 ] T y r 2 2 8 との相互作用が、当該疎水性部分の一部であるハロゲン原子、メチル基、エチル基もしくはメトキシ基 ( 好ましくは塩素原子もしくは

は臭素原子)を介するという条件に基づいて同定もしくは分子設計する方法。

[14-d2] Tyr228と相互作用において、当該疎水性部分の midpoint と Tyr228 側鎖の midpoint の間の距離が、6.9-7.9 Åにあるという条件に基づいてFXa阻害性化合物を同定もしくは分子設計する方法。

【0126】

[14-d3] 以下の条件1)~3)の少なくとも1つ以上を満たすFXa阻害性化合物を同定もしくは分子設計する方法。

- 1) FXaに結合する際に、疎水性部分が一部もしくは全体としてもS1ポケットのAsp189と静電的相互作用しない。
- 2) FXaに結合する際に、疎水性部分の midpoint の位置が、S1ポケットにおいて以下の条件の2つ以上を満たす。
  - i) Cys191の主鎖Ca原子から3.6-4.6 Åの距離にある。
  - ii) Ser195の主鎖Ca原子から6.2-7.2 Åの距離にある。
  - iii) Ser214の主鎖Ca原子から5.5-6.5 Åの距離にある。
  - iv) Trp215の主鎖Ca原子から3.6-4.6 Åの距離にある。
  - v) Glu217の主鎖Ca原子から6.7-7.7 Åの距離にある。
  - vi) Cys220の主鎖Ca原子から5.8-6.8 Åの距離にある。
- 3) FXaに結合する際に、Laの塩基性部位を有する部分構造の midpoint の位置が、S3ポケットにおいて以下の条件の2つ以上を満たす；
  - i) Tyr99側鎖の midpoint から4.1-5.5 Åの距離にある。
  - ii) Phe174側鎖の midpoint から3.1-4.5 Åの距離にある。
  - iii) Trp215側鎖の midpoint から4.1-5.5 Åの距離にある。
  - iv) LYS96主鎖カルボニル酸素原子から4.1-6.3 Åの距離にある。
  - v) Glu97主鎖カルボニル酸素原子から3.5-5.1 Åの距離にある。

【0127】

或いは、

[14-d4] 態様 [14-d3] において、条件1)~3)を全て満たすとい

う条件に基づいて同定もしくは分子設計する方法。

「14-e」 態様 [14-a] ~ [14-d] の阻害剤の同定方法もしくは薬物設計方法により同定もしくは設計された化合物で、生物学的アッセイによる  $IC_{50}$  値で  $1 \mu M$  以下の FXa 阻害活性を有する化合物であり、かつ、本願出願時に未知の化合物。

【0128】

[14-f] 態様 [14-a] ~ [14-d] の阻害剤の同定方法もしくは薬物設計方法により同定もしくは設計された化合物で、生物学的アッセイによる  $IC_{50}$  値で  $1 \mu M$  以下の FXa 阻害活性を有する化合物であり、かつ、①本願出願時に未知であった化合物もしくは②既知であったがこれまで生物学的活性が知られていなかった化合物の少なくとも1つを有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

【0129】

[14-g] 態様 [14-a] ~ [14-d] の阻害剤の同定方法もしくは薬物設計方法により同定もしくは設計された化合物で、生物学的アッセイによる  $IC_{50}$  値で  $1 \mu M$  以下の FXa 阻害活性を有する化合物であり、かつ、①本願出願時に未知であった化合物もしくは②既知であったがこれまで FXa 阻害活性が知られていなかった化合物の少なくとも1つを有効成分として含有することを特徴とする FXa 阻害剤、である。

【0130】

なお、[14-e] ~ [14-g] のそれぞれにおいて、好ましくは、 $IC_{50}$  値で  $0.5 \mu M$  以下、更に好ましくは  $0.1 \mu M$  以下、とりわけ  $0.01 \mu M$  以下の FXa 阻害活性を有する化合物に係るものが好ましい。

【0131】

また、本発明化合物は不斉炭素を有する場合があります、本発明化合物には、幾何異性体、互変異性体、光学異性体などの各種の立体異性体の混合物や単離されたものが含まれる。かかる立体異性体の単離、精製は、優先晶出やカラムクロマトグラフィーを用いた光学分割あるいは不斉合成を通じて当業者が通常の技術によ

り為し得ることができる。

#### 【0132】

本発明化合物（I）は、酸付加塩を形成する場合がある。また、置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容しうる塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸類、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、ギ酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マンデル酸等の有機カルボン酸類、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸等の有機スルホン酸類、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸類等との酸付加塩；ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、ピリジン、リジン、アルギニン、オルニチン等の有機塩基との塩や、アンモニウム塩等が挙げられる。

また、本発明化合物の塩には、モノ塩、ジ塩もしくはトリ塩が含まれる。或いは本発明化合物は側差の置換基によっては、酸付加塩と塩基との塩との両方を同時に形成しうる。

#### 【0133】

更に本発明は、化合物（I）の水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物や結晶多形のもの等も含まれる。なお、当然ながら本発明は、後述実施例に記載された化合物に限定されるものではなく、式（I）で示されるスピロ結合を有する三環系化合物または製薬学的に許容される塩の全てを包含するものである。

また、これらの状況は式（I'）、（V）、（VI）の化合物についても該当しうることは理解される。

#### 【0134】

##### [製造法]

式（I）で表される本発明化合物は、以下に示される製造法により得ることができる。

以下の〈製造法1〉、〈製造法2〉あるいは〈製造法3〉、および説明中の式

(I)、式(I-a)、式(I-a-1)、式(I-a-2)、式(I-b)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)、式(II-1)、式(II-2)、式(II-3)、式(II-4)、式(II-5)、式(II-6)、式(II-7)、式(II-8)、式(II-9)、式(II-10)、式(II-II)、式(III)、式(III-1)、式(III-2)、式(III-3)、式(III-4)、式(III-5)、式(IV)、式(V)あるいは式(VI)で表される化合物またはその塩、さらに式中におけるA、B、D、Q、T、X、Y、Z、l、m、n、rの定義は、特に断らない限り、式(I)の各々に記載された先の定義と同一である。

【0135】

また、製造法中におけるWの定義は、特に断らない限り、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基あるいはp-トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基、または水酸基あるいはアルコキシ基等の交換可能な基を表す。Jの定義は、例えばp-メトキシベンジル基などのチオール保護基を表す。

【0136】

製造法中の反応条件については、特に断らない限り、以下の如きとする。反応温度は、-78℃から溶媒が還流する温度の範囲であり、反応時間は、反応が十分進行する時間である。また、反応に関与しない溶媒とは、例えばトルエン、ベンゼンなどの芳香族炭化水素溶媒、水、メタノール、DMF、DMSOなどの極性溶媒、トリエチルアミン、ピリジンなどの塩基性溶媒、クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンに代表されるハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、もしくはこれらの混合溶媒であるが、反応条件により適宜選択される。塩基とは、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、あるいはトリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジアルキルアニリン、リチウムジイソプロピルアミド等の有機塩基であり、酸とは、塩酸、硫酸等の鉱酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸である。ただし、上記に記載したものに必ずしも限定されるわけではない。

【0137】

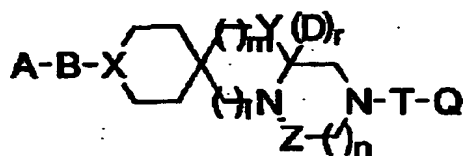
本発明化合物である式 (I) で表される化合物およびその塩の合成は、文献公知または市販の化合物から容易に製造することが可能である式 (II)、式 (III)、式 (III-3)、式 (IV)、式 (V) あるいは式 (VI) で表される化合物またはその塩から＜製造法 1＞、＜製造法 2＞あるいは＜製造法 3＞により製造することができる。

以下に製造方法を説明するが、本発明はこの方法に何ら限定されるものではない。

【0138】

＜製造法 1＞

【化 18】



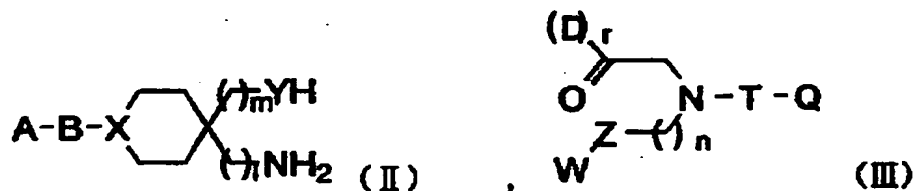
式 (I-a)

(式中における A、B、D、Q、T、X、Y、Z、l、m、n の定義は前記と同一であり、r は 1 である。) で表される化合物またはその塩は、以下の方法により製造される。

【0139】

市販品あるいは市販品より容易に誘導可能な式 (II) および式 (III)

【化 19】



(各式中における A、B、D、Q、T、X、Y、l、m、n、W の定義は前記と同一であり、r は 1 である。また、Z はカルボニル基あるいはチオカルボニル基を表す) で表される化合物またはその塩を用い、文献公知の方法、例えば [ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry) 第 19 巻、436 頁、1976 年]、[ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティ (Journal of A



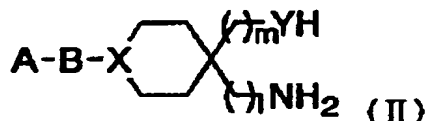
merican Chemical Society) 第107巻、7776頁、1985年]、または [ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (Journal of Organic Chemistry) 第63巻、1732頁、1998年] などに記載された方法に準じて、好ましくはトルエンを溶媒として、酸触媒存在下あるいは非存在下、好ましくはp-トルエンスルホン酸存在下に反応を行う。0℃から溶媒が還流する温度で、好ましくは還流温度で、反応が十分進行する時間、好ましくは2時間から6時間で反応を行い、式(I-a)で表される化合物またはその塩を製造することができる。また、置換基Zは、必要に応じて公知の方法、例えば [新実験化学講座 14 有機化合物の合成と反応 [III]、1817頁、1978年、丸善] などに記載された方法に準じて、カルボニル基とチオカルボニル基間の相互変換、あるいはメチレン基へも変換され得る。

【0 1 4 0】

次に、原料化合物である式（I I）および式（I I I）の代表的な製造法を以下に示す。

### <1>式 (I I) の製造法

【化 20】



(式中における  $A$ 、 $B$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $l$ 、 $m$  の定義は前記と同一である)

1-1)  $l=1$ 、 $m=0$ である場合

$Y = 0$  (酸素原子) の場合には、例えば次に示す製造法が挙げられる。

<工程 II-1-1>

【化 2 1】



【0 1 4 1】

市販品あるいは市販品より容易に誘導可能な式 (I I - 1) の化合物またはそ

の塩を用い、文献公知の方法、例えば〔新実験化学講座 14 有機化合物の合成と反応〔III〕、1455頁、1978年、丸善〕などに記載された方法に準じて、式(II-2)で表される化合物またはその塩を製造することができる。

#### <工程 II-1-2>

次に、<工程 II-1-1>で得られた式(II-2)で表される化合物またはその塩を用い、文献公知の方法、例えば〔新実験化学講座 14 有機化合物の合成と反応〔III〕、1332頁、1978年、丸善〕などに記載された方法に準じて還元反応を行うことにより、式(II-a)で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【化22】



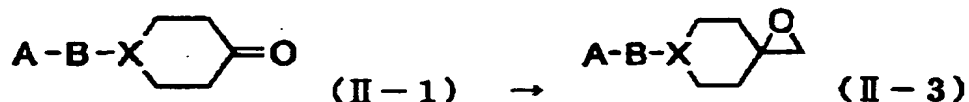
【0142】

次に、式(II-a)で表される化合物またはその塩を製造するための別法を示す。

#### <工程 II-2-1>

式(II-1)で表される化合物またはその塩を用い、文献公知の方法、例えば〔新実験化学講座 14 有機化合物の合成と反応〔I〕、594頁、1977年、丸善〕などに記載された方法に準じて、式(II-3)で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【化23】



#### <工程 II-2-2>

次に、<工程 II-2-1>で得られた式(II-3)で表される化合物またはその塩を用い、文献公知の方法、例えば〔シンセシス(Synthesis)、629頁、1984年〕などに記載された方法に準じて、式(II-a)で表

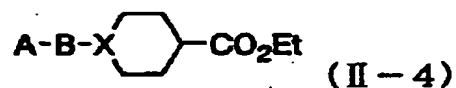
される化合物またはその塩を製造することができる。

また、Y = S の場合には、例えば次に示す製造法が挙げられる。

【0143】

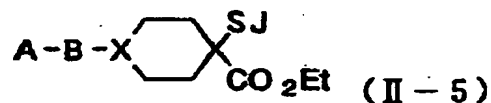
<工程 II-3-1>

【化24】



市販品あるいは市販品より容易に誘導可能な式 (II-4) の化合物またはその塩を用い、文献公知の方法、例えば [JP09510700] などに記載された方法に準じて、式 (II-5) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【化25】



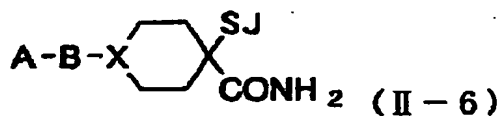
(式中における J は、例えば p-メトキシベンジル基などの保護基を表す)

【0144】

<工程 II-3-2>

次に、<工程 II-3-1> で得られた式 (II-5) で表される化合物またはその塩と、アンモニアあるいは保護されていてもよいアミンを用いて、通常のアミド形成反応を行うことにより、式 (II-6) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【化26】



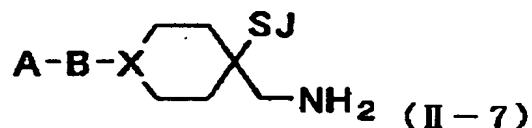
【0145】

<工程 II-3-3>

次に、<工程 II-3-2> で得られた式 (II-6) で表される化合物またはその塩を用い、文献公知の方法、例えば [新実験化学講座 14 有機化合物

の合成と反応 [I I I]、1332頁、1978年、丸善]などに記載された方法に準じて還元反応を行うことにより、式 (I I-7) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【化 27】

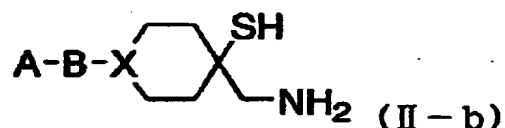


【0146】

<工程 I I-3-4>

次に、<工程 I I-3-3>で得られた式 (I I-7) で表される化合物またはその塩を用い、通常のアール保護基の脱保護反応を行うことにより、式 (I I-b) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【化 28】



1-2) 1=0、1、2、m=1、2である場合

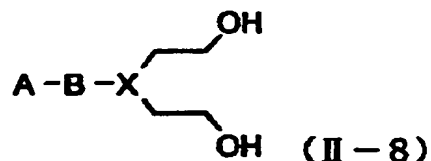
Y=O (酸素原子) の場合には、例えば次に示す製造法が挙げられる。

【0147】

<工程 I I-4-1>

市販品あるいは市販品より容易に誘導可能な式 (I I-8) の化合物またはその塩

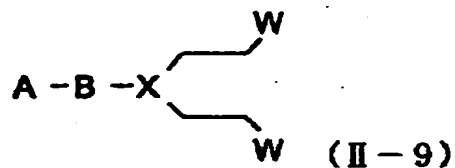
【化 29】



を用い、文献公知の方法、例えば [新実験化学講座 14 有機化合物の合成と反応 [I]、331頁、1977年、丸善]などに記載された方法に準じて反応を行うことにより、式 (I I-9) で表される反応性誘導体またはその塩を製造

することができる。

【化 30】

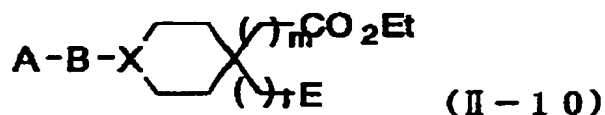


【0148】

<工程 II-4-2>

次に、<工程 II-4-1>で得られた式 (II-9) で表される化合物またはその塩を用い、反応に関与しない溶媒中、塩基存在下、シアノ酢酸エチル、ニトロ酢酸エチル、マロン酸エチルモノアミドあるいはシアノプロピオン酸エチルなどの活性メチレン化合物と反応させることにより、式 (II-10) で表される化合物またはその塩を製造することができる。(E は、ニトロ基、シアノ基、アミド基を表す)

【化 31】

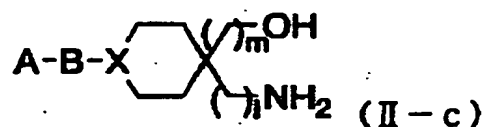


【0149】

<工程 II-4-3>

次に、<工程 II-4-2>で得られた式 (II-10) で表される化合物またはその塩を用い、文献公知の方法、例えば [新実験化学講座 14 有機化合物の合成と反応 [III]、1332 頁、1978 年、丸善] などに記載された方法に準じて還元反応を行うことにより、式 (II-c) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【化 32】



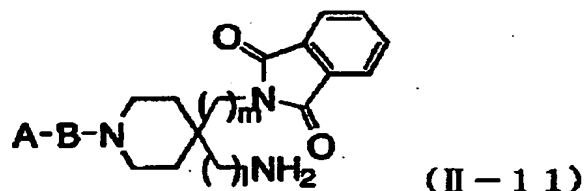
また、Y=イミノ基(—NH—)の場合には、例えば次に示す製造法が挙げられる。

【0150】

<工程II-5-1>

<工程II-4-3>で得られた式(II-c)で表される化合物またはその塩を用いて、反応に関与しない溶媒中、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等のリン化合物とアゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)に代表されるアゾジカルボン酸エステル類を用いて水酸基を活性化し、フタルイミドと反応させることにより、式(II-11)で表される化合物またはその塩を製造することができる。

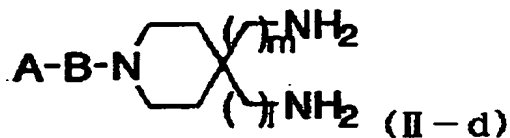
【化33】



<工程II-5-2>

次に、<工程II-5-1>で得られた式(II-11)で表される化合物またはその塩を用い、脱保護反応を行うことにより、式(II-d)で表される化合物またはその塩を製造することができる。

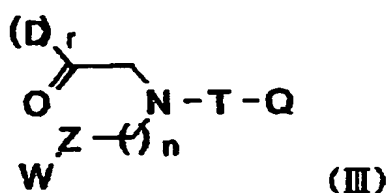
【化34】



【0151】

<2>式(III)の製造法

【化 3 5】



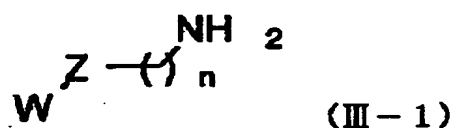
( I I I )

【0 1 5 2】

<工程III-1-1>

市販品として入手可能な式 (I I I - 1) で表される化合物またはその塩、

【化 3 6】

 $(n = 1, 2)$ 

および、式 (III-2) で表される化合物またはその塩

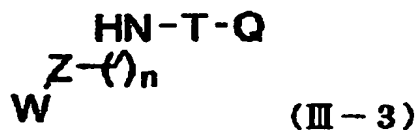
【化 3 7】



(式中におけるW、Q、Tの定義は前記と同一である)

を用いて縮合反応を行うことにより、式（I I I - 3）で表される化合物またはその塩を製造することができる。例えば、Tがスルホニル基、Wが塩素原子である場合には、トリエチルアミン存在下、塩化メチレン中、0℃から室温にて、好ましくは室温にて、2時間から12時間で反応を行う。

【化38】

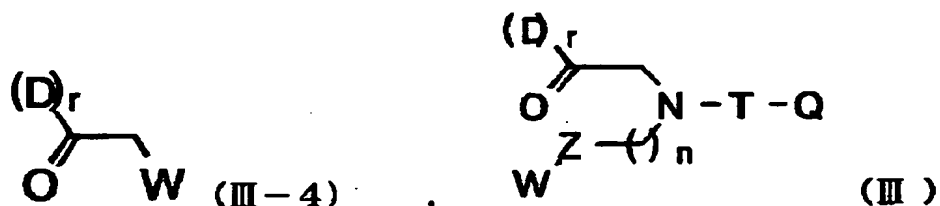


【0 1 5 3】

<工程III-1-2>

次に、＜工程 I I I - 1 - 1＞で得られた式 (I I I - 3) で表される化合物またはその塩を用い、反応に関与しない溶媒中、塩基存在下、式 (I I I - 4) で表されるアルキル化剤と反応させることにより、式 (I I I) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【化 3 9】



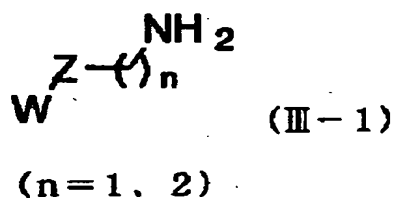
【0 1 5 4】

次に、式 (I I I) で表される化合物またはその塩を製造するための別法を示す。

＜工程 I I I - 2 - 1＞

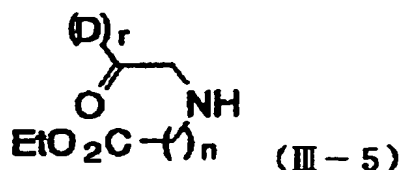
市販品として入手可能な式 (I I I - 1) で表される化合物またはその塩、

【化 4 0】



を用い、＜工程 I I I - 1 - 2＞の方法に準じて反応を行うことにより、式 (I I I - 5) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【化 4 1】



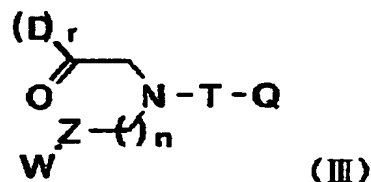
【0 1 5 5】

＜工程 I I I - 2 - 2＞



次に、＜工程Ⅲ-2-1＞で得られた式（Ⅲ-5）で表される化合物またはその塩を用い、＜工程Ⅲ-1-1＞の方法に準じて、式（Ⅲ-2）で表される化合物またはその塩を用いて縮合反応を行うことにより、式（Ⅲ）で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【化 4 2】

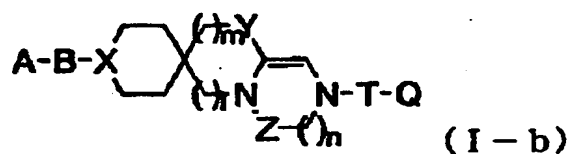


なお、式（Ⅲ）中のカルボニル基は、必要に応じて適宜保護されていてもよく、また、適当な段階で当該保護基を除去することもできる。

【0156】

＜製造法 2＞

【化 4 3】



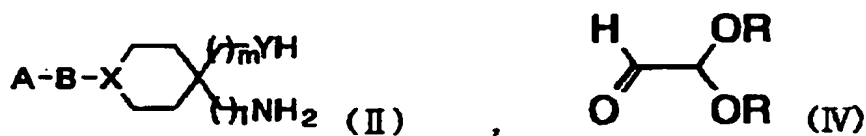
（式中における A、B、Q、T、X、Y、Z、l、m、n の定義は前記と同一である）で表される化合物またはその塩は、以下の方法により製造される。

【0157】

＜工程 1＞

＜製造法 1＞で示した方法により用意される式（ⅠⅠ）、および市販品あるいは市販品から容易に誘導可能な式（ⅠⅤ）

【化 4 4】

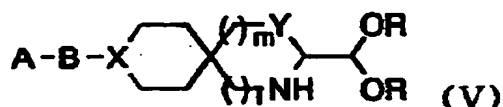


（各式中における A、B、X、Y、l、m の定義は前記と同一である。また、R

は、例えば、水素原子、C<sub>1</sub>－6アルキル、C<sub>1</sub>－6アルコキシ、ヒドロキシもしくはハロゲン原子で置換されていても良いC<sub>1</sub>－6アルキル基（とりわけメチル基、エチル基）、または、2つのRが結合してC<sub>1</sub>－6アルキル、C<sub>1</sub>－6アルコキシ、ヒドロキシもしくはハロゲン原子で置換されていても良いC<sub>2</sub>－4のアルキレン基（とりわけ1，2－エチレン基、1，3－プロピレン基）を形成してもよい）で表される化合物またはその塩を用い、＜製造法1＞と同様の方法に従って反応を行い、式（V）で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【 0 1 5 8 】

【化 4 5】



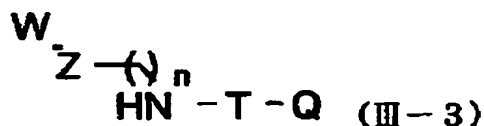
(式中におけるA、B、X、Y、l、mの定義は前記と同一である。また、Rは、式(IV)におけるRの定義と同一である。)

【0 1 5 9】

## <工程 2>

次に、＜工程 1＞で得られた式（V）で表される化合物またはその塩と、＜製造法 1＞で示した方法により用意される式（I I I - 3）

【化 4 6】



(式中におけるQ、T、W、Z、nの定義は前記と同一である)で表される化合物またはその塩を用いて反応させることにより、式(VI)で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【 0 1 6 0 】

式（I I I - 3）で表される化合物あるいはその塩が、Zがカルボニル基あるいはチオカルボニル基であり、Wがハロゲン原子、水酸基あるいはアルコキシ基である場合には、通常のペプチドにおけるアミド形成反応を行う。例えばWが水

酸基である場合には、2, 4, 5-トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノール、2-ニトロフェノールあるいは4-ニトロフェノール等のフェノール類、またはN-ヒドロキシスクシニイミド、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-エンダー-2, 3-ジカルボキシイミドあるいはN-ヒドロキシピペリジン等のN-ヒドロキシ化合物をN, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合試薬の存在下に縮合させ、活性エステル体に変換した後に反応させることが可能である。

【0161】

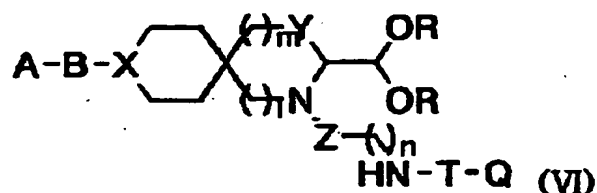
また、イソブチルクロロホルメート等のハロゲン化アシル化合物と反応させることによって混合酸無水物を得た後に反応させることも可能である。また、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルリン酸アジドあるいはシアノリン酸ジエチル等のペプチド縮合試薬を単独で用いて反応させることも可能である。

【0162】

また、式 (III-3) で表される化合物あるいはその塩が、Z がメチレン基である場合には、反応に関与しない溶媒中、通常のN-アルキル化反応を行うことにより、式 (VI) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

さらにWが水酸基である場合には、トリフェニルホスフィンあるいはトリブチルホスフィン等のリン化合物とアゾジカルボン酸ジエチルに代表されるアゾジカルボン酸エステル類を用いて、式 (III-3) で表される化合物を活性化した後、反応に関与しない溶媒中で反応を行うことも可能である。

【化 47】



(式中におけるA、B、Q、T、X、Y、Z、l、m、nの定義は前記と同一である。また、Rは、式 (IV) のRの定義と同一である。)

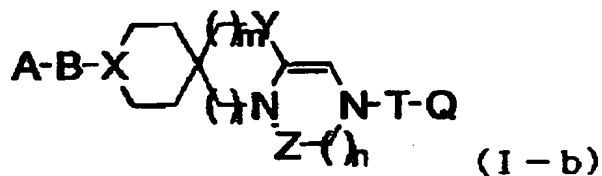
【0163】

<工程 3>

次に、＜工程 2＞で得られた式 (VI) (式中における A、B、Q、T、X、Y、Z、l、m、n の定義は前記と同一である。また、R は式 (IV) の R の定義と同一である) で表される化合物またはその塩を用い、文献公知の方法、例えば [JP09316059] に記載された方法に準じて、反応に関与しない溶媒、好ましくはトルエンを溶媒として、酸触媒存在下、好ましくは p-トルエンスルホン酸存在下に反応を行うことにより、式 (I-b) で表される化合物またはその塩を製造することができる。反応温度は 70℃ から 80℃ であることが好ましく、反応時間は 1 時間から 2 時間であることが好ましい。また、置換基 Z は、必要に応じて公知の方法、例えば [新実験化学講座 14 有機化合物の合成と反応 [III]、1817 頁、1978 年、丸善] などに記載された方法に準じて、カルボニル基とチオカルボニル基間の相互変換、あるいはメチレン基へも変換され得る。

【0164】

【化 48】



(式中における A、B、Q、T、X、Y、Z、l、m、n の定義は前記と同一である)

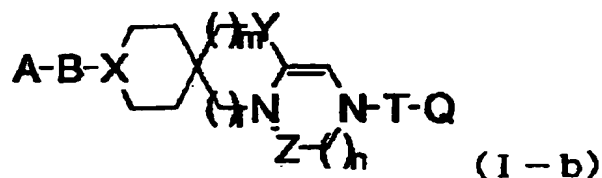
【0165】

### ＜製造法 3＞

以下に、式 (I-a) で表される化合物またはその塩を製造するための別法を示す。

＜製造法 2＞で得られた式 (I-b)

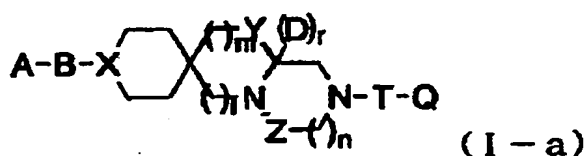
【化 4 9】



(式中における A、B、Q、T、X、Y、Z、l、m、n の定義は前記と同一である) で表される化合物またはその塩を用い、式中の二重結合に対する還元反応を行うことにより、式 (I - a) で表される化合物またはその塩を製造することができる。還元反応として、例えばナトリウム、カルシウムあるいはアルミニウム等の金属および金属塩による還元反応、水素化ジイソプロピルアルミニウムなどの金属水素化物による還元反応、水素化ホウ素ナトリウムなどの金属水素化錯化合物による還元反応、ジボランまたは置換ボランによる求電子的還元反応、あるいは金属触媒を用いた接触水素添加反応等が挙げられる。反応溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、塩化メチレン、メタノール等反応に関与しない溶媒、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、 $-78^{\circ}\text{C}$  から還流温度で、反応が十分進行する時間で反応を行う。

【0 1 6 6】

【化 5 0】



(式中における A、B、D、Q、T、X、Y、Z、l、m、n、r の定義は前記と同一である)

【0 1 6 7】

以上、本発明化合物の骨格に関する製造方法の詳細を説明した。

次に、置換基 D、A - B、T - Q の変換について説明する。

置換基 D、A - B、T - Q の変換は、〈製造法 1〉、〈製造法 2〉、〈製造法 3〉のいずれの反応段階においても、もしくは各々の原料化合物の段階、あるいはこれらの原料化合物を製造するいずれの反応段階においても実施可能である。

当業者は、本発明化合物（I）の合成にあたり、最もふさわしい段階で置換基変換を選択することができる。

参考の為、以下に置換基D、A-B、T-Qの変換例を示すが、これらに限定されるものではない。

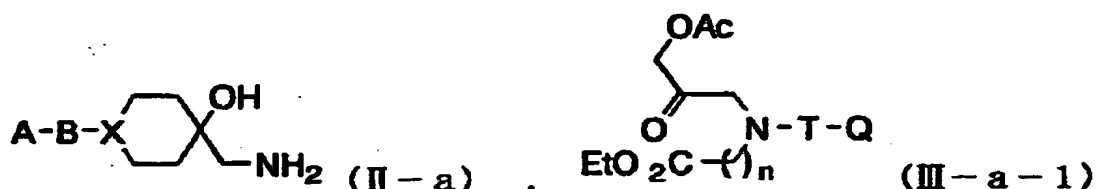
【0168】

例えば、式（I-a）で表される化合物またはその塩を用いた場合、置換基Dの変換は以下の如く行われる。

<工程D-1>

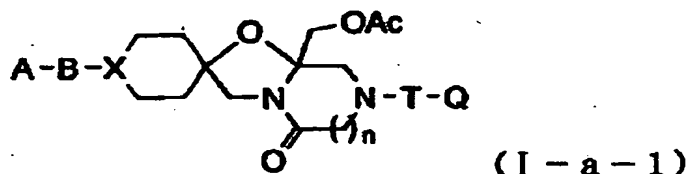
<製造法1>で示した方法により用意される式（II-a）および式（III-a-1）で表される化合物またはその塩

【化51】



（各式中におけるA、B、Q、T、X、nの定義は前記と同一である。Acはアセチル基を表す）を用い、<製造法1>に準じて、式（I-a-1）で表される化合物またはその塩を得る。

【化52】



（式中におけるA、B、Q、T、X、n、Acの定義は前記と同一である）

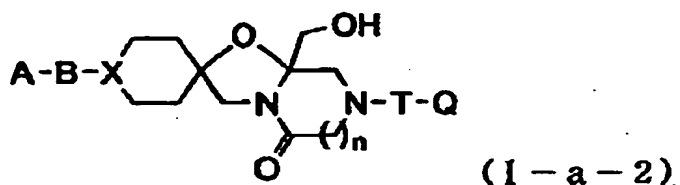
【0169】

<工程D-2>

次に、<工程D-1>で得られた式（I-a-1）で表される化合物またはその塩を用い、例えば、メタノール中、水酸化ナトリウム水溶液を用いて、室温にて反応させることにより、式（I-a-2）で表される化合物またはその塩を得

る。

【化 5 3】



(式中におけるA、B、Q、T、X、nの定義は前記と同一である)

【0170】

次に、側鎖を適当な前駆体D' から、例えばD' = -CH<sub>2</sub>OH (例えば式 (I-a-2) の化合物) から、置換基Dへと変換する代表的な製造法を示す。

1) D' = -CH<sub>2</sub>OHから変換可能な置換基D

1-1) D = -CH<sub>2</sub>-OR' (R' は置換されていても良いC1-6アルキル基) の化合物またはその塩の製造

1-1-1) R' -Wを用いる製造法

D' = -CH<sub>2</sub>OHの化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒、好ましくは塩化メチレンと水の混合溶媒を用いて、塩基の存在下、好ましくは水酸化ナトリウムを用いて、4級アンモニウム塩やクラウンエーテルなどの相間移動触媒存在下あるいは非存在下、好ましくはベンジルトリエチルアンモニウムクロリド存在下、-78℃から還流温度で、好ましくは0℃で、式R' -Wで表わされる化合物と、反応が十分進行する時間、好ましくは2時間反応をおこない、D = -CH<sub>2</sub>-OR' の化合物またはその塩へ変換することができる。

【0171】

1-1-2) R' -OHを用いる製造法

D' = -CH<sub>2</sub>OHの化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等のリン化合物とアゾジカルボン酸ジエチル (DEAD) に代表されるアゾジカルボン酸エステル類を用い活性化された式R' -OHで表される化合物と反応をおこない、D = -CH<sub>2</sub>-OR' の化合物またはその塩へ変換することができる。

【0172】

1-2)  $D = -CH_2 - O - CO - R''$  ( $R''$  は置換されていても良い C1-6 アルキル基) の化合物またはその塩の製造

$D' = -CH_2 OH$  の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、塩基の存在下あるいは非存在下、もしくは酸の存在下あるいは非存在下、 $R'' - CO - W$  と反応をおこない、 $D = -CH_2 - O - CO - R''$  の化合物またはその塩へ変換することができる。

【0173】

1-3)  $D = -CH_2 - NR' R''$  ( $-NR'$ 、 $R''$  は、例えば  $-NR_6 R_7$  で示されるアミノ基 (ここで  $R_6$  および  $R_7$  は、同一もしくは異なって、水素原子、C1-6 アルキル、C4-7 シクロアルキル、C2-6 アルケニル、あるいは  $R_6$  と  $R_7$  とはそれらが結合している窒素原子といっしょになって 5~7 員の複素環を形成するが当該複素環は更に N、S、O から選ばれるヘテロ原子を 1~2 個含有していてもよく、 $R_6$  および  $R_7$  は更に適当な置換基を有していてもよい) である) の化合物またはその塩の製造

【0174】

$D' = -CH_2 OH$  の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、塩基の存在下あるいは非存在下、もしくは酸の存在下あるいは非存在下、塩化チオニル、メタンスルホニルクロリドあるいは p-トルエンスルホニルクロリド等と反応をおこない、 $D' = -CH_2 - W$  の化合物またはその塩へ変換することができる。更に、 $D' = -CH_2 - W$  の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、銅粉、酸化銅または鉄粉の存在下あるいは非存在下、塩基の存在下あるいは非存在下、もしくは酸の存在下あるいは非存在下、 $HNR' R''$  のアミン (例えば  $HNR_6 R_7$ 、 $NR_6 R_7$  の定義は前記と同一) と反応をおこない、 $D = -CH_2 - NR' R''$  の化合物またはその塩へ変換することができる。場合によっては、銅、パラジウム、クロムやビスマス等の金属により、式  $D' = -CH_2 - W$  で表わされる化合物との錯体を形成し、活性を高め反応に用いてもよい。

【0175】

また、 $D' = -CH_2 OH$  の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等のリン化合物とアゾジカル



ボン酸ジエチル (DEAD) に代表されるアゾジカルボン酸エステル類を用い水酸基を活性化し、式  $\text{NHR}'\text{R}''$  で表される化合物と反応をおこない、 $\text{D} = -\text{CH}_2 - \text{NR}'\text{R}''$  の化合物またはその塩へ変換することができる。

ここで得た  $\text{D} = -\text{CH}_2 - \text{NR}'\text{R}''$  の化合物またはその塩を、 $\text{R}'$  が水素の場合、反応に関与しない溶媒中、塩基の存在下あるいは非存在下、もしくは酸の存在下あるいは非存在下、 $\text{R}''' - \text{CO} - \text{W}$  ( $\text{W}$  は前述と同様の定義であり、 $\text{R}'''$  は置換されていても良い  $\text{C}1-6$  アルキル基) と反応をおこない、 $\text{D} = -\text{CH}_2 - \text{NR}' - \text{CO} - \text{R}'''$  の化合物またはその塩へ変換することができる。 $\text{R}''' - \text{CO} - \text{W}$  を  $\text{R}''' - \text{S}(\text{O})_z - \text{W}$  ( $\text{W}$ 、 $\text{R}'''$ 、 $z$  は前述と同様の定義) に変え反応をおこなうと、 $\text{D} = -\text{CH}_2 - \text{NR}' - \text{S}(\text{O})_z - \text{R}'''$  の化合物またはその塩へ変換することができる。

#### 【0176】

また、ここで得た  $\text{D} = -\text{CH}_2 - \text{NR}'\text{R}''$  の化合物またはその塩を、 $\text{R}'$  が水素の場合、反応に関与しない溶媒中、塩基の存在下あるいは非存在下、もしくは酸の存在下あるいは非存在下、 $\text{R}''' - \text{W}$  ( $\text{R}'''$  は置換されていても良い  $\text{C}1-6$  アルキル基) でアルキル化し、 $\text{D} = -\text{CH}_2 - \text{NR}'\text{R}'''$  の化合物またはその塩へ変換することができる。

また、ここで得た  $\text{D} = -\text{CH}_2 - \text{NR}'\text{R}''$  の化合物またはその塩を、 $\text{R}'$  が水素の場合、反応に関与しない溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤の存在下、式  $\text{R}_{d1} - \text{CO} - \text{R}_{d2}$  ( $\text{R}_{d1}$ 、 $\text{R}_{d2}$  は、同一または異なって、水素原子、置換されていても良い  $\text{C}1-6$  アルキル基、 $\text{C}3-6$  シクロアルキル基、 $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$  から選ばれるヘテロ原子を 1 つ以上含む 5～6 員の環状複素環基、もしくは、 $d1$ 、 $d2$  およびケトンの炭素原子とで、 $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$  から選ばれるヘテロ原子を 1 つ以上含んでいてもよい 5～6 員の環状基を形成する) で表わされるケトン類もしくはアルデヒド類と還元的アミノ化反応をおこない、 $\text{D} = -\text{CH}_2 - \text{NR}' - \text{CHR}_{d1}\text{R}_{d2}$  の化合物またはその塩へ変換することができる。

#### 【0177】

1-4)  $\text{D} = -\text{CHO}$  の化合物またはその塩の製造

$D' = -CH_2OH$ の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、二酸化マンガ酸化、酸化クロム(VI)や二クロム酸塩等を用いるクロム酸酸化、四酢酸鉛酸化、酸素酸化、活性化DMSO酸化、次亜ハロゲン酸やその塩等を用いるハロゲン類での酸化反応をおこない、 $D = -CHO$ の化合物またはその塩へ変換することができる。

1-5)  $D = -CO_2H$ の化合物またはその塩の製造

$D' = -CH_2OH$ の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、二酸化マンガ酸化、酸化クロム(VI)や二クロム酸塩等を用いるクロム酸酸化、四酢酸鉛酸化、酸素酸化、活性化DMSO酸化、次亜ハロゲン酸やその塩等を用いるハロゲン類での酸化反応をおこない、 $D = -CO_2H$ の化合物またはその塩へ変換することができる。

【0178】

また、 $D = -CO_2H$ の化合物またはその塩を、1-4)で合成した $D = -CHO$ の化合物またはその塩を二酸化マンガ酸化、酸化クロム(VI)や二クロム酸塩等を用いるクロム酸酸化、四酢酸鉛酸化、酸素酸化、活性化DMSO酸化、次亜ハロゲン酸やその塩等を用いるハロゲン類での酸化反応に付す事によっても製造することができる。

【0179】

2)  $D = -CHO$ から変換可能な置換基D

2-1)  $D = -CH(OH) - R_{d3}$  ( $R_{d3}$ は前記D中の $R_{15}$ から選ばれる適当な基である)の化合物またはその塩の製造

1-4)で合成した $D = -CHO$ の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、メチルリチウムやフェニルリチウムなどの求核試薬と反応をおこない、 $D = -CH(OH)R_{d3}$ の化合物またはその塩へ変換することができる。

ここで得た $D = -CH(OH)R_{d3}$ の化合物またはその塩を、1-1と同様の方法で、 $D = -CH(OR')R_{d3}$ の化合物またはその塩へ、1-2と同様の方法で、 $D = -CH(O-CO-R')R_{d3}$ の化合物またはその塩へ、1-3と同様の方法で、 $D = -CH(NR'R'')R_{d3}$ の化合物またはその塩へ変換する事が出来る。(NR'R''の定義は前出と同義)

## 【0180】

さらに、 $D = -CH(OH)R_{d3}$  の化合物またはその塩を、1-4と同様の方法で、 $D = -CO-R_{d4}$  ( $R_{d4}$  は例えば  $R_{15}$  から適宜選ばれるアルキル基である) へ変換する事が出来る。ここで得た  $D = -CO-R_{d4}$  の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、式  $Ph_3P = CR_{d5}R_{d6}$  で表わされるアルキリデンホスホラン類と反応をおこない、 $D = -CR = CR_{d5}R_{d6}$  の化合物またはその塩へ変換する事が出来る。さらに  $D = -CR = CR_{d5}R_{d6}$  の化合物またはその塩を、活性炭-パラジウム等の触媒を用い水素添加する事で、 $D = -CHR-CHR_{d5}R_{d6}$  の化合物またはその塩へ変換する事が出来る ( $R_{d5}$ 、 $R_{d6}$  は例えば C1-6 のアルキル基である)。

## 【0181】

2-2)  $D = -CH = CR_{d5}R_{d6}$  の化合物またはその塩の製造

1-4) で合成した  $D = -CHO$  の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、式  $Ph_3P = CR_{d5}R_{d6}$  で表わされるアルキリデンホスホラン類と反応をおこない、 $D = -CH = CR_{d5}R_{d6}$  の化合物またはその塩へ変換する事が出来る。

ここで得た  $D = -CH = CR_{d5}R_{d6}$  の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、活性炭-パラジウム等の触媒を用い水素添加する事で、 $D = -CH_2-CHR_{d5}R_{d6}$  の化合物またはその塩へ変換する事が出来る。

## 【0182】

2-3)  $D = -CH-NR'R''$  の化合物またはその塩の製造

1-4) で合成した  $D = -CHO$  の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤の存在下、前出の式  $HNR'R''$  で表わされるアミン類と還元的アミノ化反応をおこない、 $D = -CH-NR'R''$  の化合物またはその塩へ変換することができる。

## 【0183】

3)  $D = -CO_2H$  から変換可能な置換基 D

3-1)  $D = -CO_2R'$  の化合物またはその塩の製造

1-5で合成した $D=CO_2H$ の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、カルボジイミダゾールなどの縮合剤の存在下あるいは非存在下、 $R'-OH$  ( $R'$  は置換されていても良いC1-6アルキル基) と反応をおこない、 $D=CO_2R'$  の化合物またはその塩へ変換する事が出来る。また、 $D=CO_2H$ の化合物またはその塩を、塩化チオニル等を用いて $D=COCl$ へと変換後、 $R'-OH$ と反応をおこない、 $D=CO_2R'$  の化合物またはその塩へ変換する事も出来る。

## 【0184】

3-2)  $D=CO-NR'R''$  ( $NR'R''$  の定義は前出と同義) の化合物またはその塩の製造

1-5で合成した $D=CO_2H$ の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、カルボジイミダゾールなどの縮合剤の存在下あるいは非存在下、 $NHR'R''$  (前出) と反応をおこない、 $D=CO-NR'R''$  の化合物またはその塩へ変換する事が出来る。ここで得た $D=CO-NR'R''$  の化合物またはその塩を、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤と反応をおこない、 $D=CHO$ の化合物またはその塩へ変換する事が出来る。また、ここで得た $D=CO-NR'R''$  の化合物またはその塩を、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤と反応をおこない、 $D=CH_2-NR'R''$  の化合物またはその塩へ変換する事が出来る。

## 【0185】

3-3)  $D=CO-R$ の化合物またはその塩の製造

1-5で合成した $D=CO_2H$ の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、メチルリチウムやフェニルリチウムなどの求核試薬と、反応をおこない、 $D=CO-R$ の化合物またはその塩へ変換することができる。求核試薬との反応は、3-1で得た $D=CO_2R'$  の化合物またはその塩、もしくは3-2で得た $D=CO-NR'R''$  の化合物またはその塩を用いておこなう事も出来る。

## 【0186】

次に、置換基 A - B, T - Q の変換例を以下に示す。

なお、製造方法のほとんどは、先に記載した置換基 D の変換における製造過程に含まれるものである。

例えば、置換基 B もしくは T が、カルボニル基の場合は、上記 1 - 2 に記載の方法に従い、A - CO - W あるいは Q - CO - W と反応に関与しない溶媒中、塩基の存在下あるいは非存在下、もしくは酸の存在下あるいは非存在下反応を行うか、3 - 2 に記載された A - CO<sub>2</sub>H、あるいは Q - CO<sub>2</sub>H を用いた縮合反応で導くことが可能である。

置換基 B もしくは T が、- S (O) z - の場合は、上記 1 - 2 に記載の方法に従い、A - S (O) z - W あるいは Q - S (O) z - W と反応に関与しない溶媒中、塩基の存在下あるいは非存在下、もしくは酸の存在下あるいは非存在下反応を行うことにより導くことが可能である。

#### 【0187】

また、置換基 B もしくは T が置換されていても良い C 1 - 2 のアルキレン基の場合には、上記 1 - 3 に示した方法に従い、対応するアルコール体のヒドロキシ部分を脱離基に変換した後に求核置換反応を用いるか、対応するアルデヒド体を上記 2 - 3 に示した還元的アミノ化反応を用いるか、あるいは先に示したカルボニルを介した結合を還元することにより、導くことが可能である。

さらに置換基 B が単結合の場合は、A - W を用いて上記 1 - 3 に示した金属を用いたカップリング反応を行うかあるいは、DMF, 2 - エトキシエタノール、エタノール、水等の極性溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基あるいは、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基と溶媒還流温度あるいは、封管中加熱することにより導くことが可能である。

#### 【0188】

なお、以上の＜製造法 1＞、＜製造法 2＞あるいは＜製造法 3＞の合成化合物中に置換基として水酸基、アミノ基、カルボキシル基、チオール基等の反応性基がある場合には、各反応工程においてこれらの基を適宜保護し、適当な段階で当該保護基を除去することもできる。こうした保護基の導入・除去の方法は、保護される基あるいは保護基のタイプにより適宜行われるが、例えば〔プロテクティ

ブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第2版、1991年、ジョン ウィリー アンド サンズ] の総説に記載の方法により行うことができる。

【0189】

また、本発明化合物には、Xがメチン炭素である場合あるいは置換基Dが存在する場合には、幾何異性体、互変異性体あるいは光学異性体等の各種の立体異性体が存在しうる。これらの個々の異性体およびこれらの混合物のいずれも本発明の範囲に含まれる。かかる立体異性体の単離、精製は、通常分離精製操作、例えば再結晶あるいは各種クロマトグラフィー等の操作により為し得る。また、不斉合成等を通じてこれらの異性体を個別に製造することもできる。

【0190】

＜本発明のファルマコフォアならびにその活用例＞

本発明のファルマコフォアは先述の態様13に示されるものであり、より詳細には[13-a]～[13-e]に解説されるものであるが、これらを用いることで、FXaの活性部位に対し可逆的に結合して競合的阻害活性を示すFXa選択的阻害剤を設計および／もしくはスクリーニングすることが可能である。特に、本ファルマコフォア情報をコンピューターシステムに供することにより、大量の化合物を迅速に評価することが可能であり、多大な費用と時間のかかる生物学的試験を大幅に効率化することができる。そのうえ、実際に合成する化合物を限定することができ、合成プロセスも大幅に効率化することができる。

【0191】

FXaの活性部位に結合し、これを阻害する化合物の設計および／もしくはスクリーニングには2つのファクターを考慮する必要がある。第1は、化合物は物理的・構造的にFXaの活性部位に結合できなければならない。一般的に、タンパク質と阻害剤との非共有結合には、静電相互作用、水素結合、ファンデアワールス相互作用、疎水性相互作用が含まれる。第2は、化合物はFXaの活性部位に結合できるコンホメーションをとることができなければならない。これらの条件と、本発明のファルマコフォアの両者を満たす化合物を選択することで効率的

な阻害剤の設計および／もしくはスクリーニングが可能である。

#### 【0192】

上述のファクターを満たすFXa阻害化合物を創製するにあたって、FXaの立体構造情報と、種々のコンピュータプログラムやデータベースを利用可能である。本発明のファルマコフォアを満足させる化合物を以下の方法で選択した後に、購入もしくは合成するなどして入手し、標準的方法を用いてFXa阻害活性について試験することで、FXa阻害活性を示す化合物を検出することができる。

#### 【0193】

##### 方法1)

FXaの活性部位に対して低分子化合物をドッキングさせる。FXaの立体構造はPDBで公開されており、その活性部位の構造を入手することが出来る。ドッキングは種々のコンピュータプログラムを用いて行うことが可能である。3次元化合物のコンピュータデータベースを利用することで、数百万化合物から数千万化合物をスクリーニング可能であるし、実在していない化合物のスクリーニングも可能である。FXaの活性部位に対して形状的に相補性を示す化合物を選択した後、本発明のファルマコフォアを満足させる結合様式を示す化合物を抽出する。結合様式の確認は、種々の分子表示ソフトウェアを用いて行うことが可能である。

#### 【0194】

##### 方法2)

最初に疎水性部位と塩基性部位の両方を持つ化合物をデータベースから選出する。この時、実在していない化合物をデータベースに含ませておくことも可能である。その後、選出した化合物の3次元構造をFXaの活性部位に対して低分子化合物をドッキングさせ、発明のファルマコフォアを満足させる結合様式を示す化合物を抽出する。ドッキングは種々のコンピュータプログラムを用いて行うことが可能であるし、結合様式の確認は、種々の分子表示ソフトウェアを用いて行うことが可能である。

#### 【0195】

方法 3)

FXa の S1 ポケットならびに S3 ポケットに対して、それぞれ低分子化合物を本発明のファルマコフォアを満足させる様にドッキングさせる。この時、化合物は 3 次元化合物のコンピューターデータベースを利用することも可能であるし、任意の化合物もしくはフラグメントを用いることも可能である。その後、S1、S3 各ポケットに結合した 2 つの化合物を、空間的な相対位置を変化させない適当な骨格でつなぎあわせて一つの化合物とする。この作業も種々のコンピュータープログラムを用いて行うことが可能である。

【0196】

方法 4)

キモトリプシン型セリンプロテアーゼとその基質、もしくは阻害剤との複合体構造を用意する。該当するプロテアーゼの立体構造と FXa の立体構造を、キモトリプシン型セリンプロテアーゼファミリーの構造保存領域で重ねあわせすることで、該当する基質もしくは阻害剤と FXa との架空の結合モデルを構築する。この後、本発明のファルマコフォアを満足させる様に、該当する基質もしくは阻害剤の構造変換を行う。この作業も種々のコンピュータープログラムを用いて行うことが可能である。

【0197】

上述した化合物のデザインおよび／またはスクリーニングには、Insight II、Cerius 2、Sybyl とそのモジュール群といった、いわゆる分子設計支援統合コンピューターシステムを利用することが可能である。Insight II と Cerius 2 は Molecular Simulations Inc. San Diego, CA, USA から市販されており、Sybyl は Tripos Inc. St. Louis, MO, USA から市販されている。そのほかにも、機能を特化したコンピュータープログラムは、活性部位構造に適合する低分子化合物を検出する／または、適当なファルマコフォアを満たす化合物を検出する／または、低分子化合物を活性部位構造に対してドッキングさせるプロセスにおいて有用である。これらのプログラムには以下のものが含まれる。

【0198】



・DOCK [I. D. Kuntz et al, "A Geometric Approach to Macromolecule-Ligand Interactions", J. Mol. Biol., 161:269-288 (1982)]。DOCKはUniversity of California, San Francisco, CA, USAから市販されている。

・Catalyst [Green, J. et al, "Chemical Function Queries for 3D Database Search." J. Chem. Inf. Comput. Sci. 34, 1297-1308 (1994)]。CatalystはMolecular Simulations Inc. San Diego, CA, USAから市販されている。

また、本明細書記載の化合物設計／スクリーニング法および、コンピューターシステム以外の方法でFXa阻害活性を有する化合物を設計したり探索することも可能である。

【0199】

本発明のファルマコフォアの活用 of 具体例として、本発明の態様14に示される様に、

FXaまたはそのフラグメントの活性部位に競合的に結合する阻害剤を同定する方法において、FXaの活性部位の3次元構造情報（後述する方法によって入手可能）をコンピューターシステムに供し、

本発明のファルマコフォア、即ち、

（a）疎水性部分でS1ポケット [S1ポケットの定義は第8の態様のものと同一である] と会合し、かつ、Tyr-228と相互作用する

（b）塩基性部分で活性部位のS3ポケット [S3ポケットの定義は第8の態様のものと同一である] 内と会合する。

（c）Ser-195とは共有結合を形成しない

の各条件を全て満たす形で結合すると想定される化合物を同定し、その化合物をFXa阻害活性を測定する生物学的アッセイに供し、該化合物が該アッセイにてFXa阻害活性を有するかどうかを決定することにより、目的とするFXa阻害剤を同定することができる。

【0 2 0 0】

更に詳細には、後述の表Aの座標により規定される活性部位を含むF X a 分子の3次元構造情報をコンピュータシステムに供し、該コンピュータシステムにてその活性部位の3次元構造を描写し、該活性部位の3次元構造に対して試験化合物の3次元構造を重ねる際に、該試験化合物の3次元構造が、

(a) その疎水性部分をT y r 2 2 8と相互作用可能な様にS 1 ポケットに配置する

(b) その塩基性部分をS 3 ポケットに配置する

(c) S e r 1 9 5とは共有結合を形成しない

の各条件を全て満たす形で配置した上で、該試験化合物の3次元構造が空間的にその活性部位に適合するか否かを評価し、その活性部位に空間的に適合する試験化合物を調整し、その試験化合物をF X a 阻害活性を測定する生物学的アッセイに供し、該試験化合物が該アッセイにてF X a 阻害活性を有するか否かを決定することができる。

【0 2 0 1】

或いは、F X a またはそのフラグメントの3次元構造情報を用い、

(a) 疎水性部分でS 1 ポケットと会合し、かつ、T y r 2 2 8と相互作用する

(b) 塩基性部分でS 3 ポケット内と会合する

(c) S e r 1 9 5とは共有結合を形成しない

という会合条件を満たす化合物をコンピューターを用いて評価することを利用した薬物設計の方法である。

【0 2 0 2】

更に、本発明のファルマコフォアとして、T y r 2 2 8との相互作用が、当該疎水性部分の一部であるハロゲン原子、メチル基もしくはエチル基（好ましくは塩素原子もしくは臭素原子）介するという条件を付加することにより、より具体的なF X a 阻害剤の同定もしくは分子設計ができる。

【0 2 0 3】

また、T y r 2 2 8との相互作用において、当該疎水性部分の midpoint と T y 2 2 8 側鎖の midpoint の間の距離が、6. 9 - 7. 9 Åにあるという条件を付加すること

によって F X a 阻害性化合物を同定もしくは分子設計することができる。

【 0 2 0 4 】

或いはまた、ファルマコフォアとして、更に以下の条件 1) ~ 3) の少なくとも 1 つ以上を満たすことを付加することにより F X a 阻害性化合物を同定もしくは分子設計することができる。

【 0 2 0 5 】

1) F X a に結合する際に、疎水性部分が一部もしくは全体としても S 1 ポケットの A s p 1 8 9 と静電的相互作用しない。

2) F X a に結合する際に、疎水性部分の中心の位置が、S 1 ポケットにおいて以下の条件の 2 つ以上を満たす。

- i) C y s 1 9 1 の主鎖 C a 原子から 3. 6 - 4. 6 Å の距離にある。
- i i) S e r 1 9 5 の主鎖 C a 原子から 6. 2 - 7. 2 Å の距離にある。
- i i i) S e r 2 1 4 の主鎖 C a 原子から 5. 5 - 6. 5 Å の距離にある。
- i v) T r p 2 1 5 の主鎖 C a 原子から 3. 6 - 4. 6 Å の距離にある。
- v) G l u 2 1 7 の主鎖 C a 原子から 6. 7 - 7. 7 Å の距離にある。
- v i) C y s 2 2 0 の主鎖 C a 原子から 5. 8 - 6. 8 Å の距離にある。

【 0 2 0 6 】

3) F X a に結合する際に、L a の塩基性部位を有する部分構造の中心の位置が、S 3 ポケットにおいて以下の条件の 2 つ以上を満たす；

- i) T y r 9 9 側鎖の中心から 4. 1 - 5. 5 Å の距離にある。
- i i) P h e 1 7 4 側鎖の中心から 3. 1 - 4. 5 Å の距離にある。
- i i i) T r p 2 1 5 側鎖の中心から 4. 1 - 5. 5 Å の距離にある。
- i v) L y s 9 6 主鎖カルボニル酸素原子から 4. 1 - 6. 3 Å の距離にある。
- v) G l u 9 7 主鎖カルボニル酸素原子から 3. 5 - 5. 1 Å の距離にある。

【 0 2 0 7 】

或いは、上記条件 1) ~ 3) を全て満たすことを付加して F X a 阻害剤の同定もしくは分子設計をすることができる。

こうして同定もしくは設計された化合物を、購入もしくは合成するなどにより入手し、例えば本発明実施例に記載された生物学的アッセイにかけ、その具体的な薬理活性、例えば *in vitro* における  $IC_{50}$  値を求めることができる。

## 【0208】

本発明化合物においては、当該  $IC_{50}$  値が  $1 \mu M$  以下の FXa 阻害活性を有する化合物であり、かつ、本願出願時に未知の化合物であることが好ましい。

本発明はまた、上記の同定方法もしくは薬物設計方法により同定もしくは設計された化合物で、生物学的アッセイによる  $IC_{50}$  値で  $1 \mu M$  以下の FXa 阻害活性を有する化合物であり、かつ、①本願出願時に未知であった化合物もしくは②既知であったがこれまで生物学的活性が知られていなかった化合物の少なくとも1つを有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物である。かかる医薬組成物の有用性は、態様の2の説明を参照できる。

## 【0209】

或いは、本発明は、生物学的アッセイによる  $IC_{50}$  値で  $1 \mu M$  以下の FXa 阻害活性を有する化合物であり、かつ、①本願出願時に未知であった化合物もしくは②既知であったがこれまで FXa 阻害活性が知られていなかった化合物の少なくとも1つを有効成分として含有することを特徴とする FXa 阻害剤であり、かかる FXa 阻害剤の有用性は、態様の3の説明を参照できる。

## 【0210】

なお、これら同定もしくは設計された本発明化合物において、FXa 阻害活性は、好ましくは、 $IC_{50}$  値で  $0.5 \mu M$  以下、更に好ましくは  $0.1 \mu M$  以下、とりわけ  $0.01 \mu M$  以下の FXa 阻害活性を有する化合物に係るものが好ましい。

## 【0211】

なお、かかる化合物の同定もしくは設計を行う際に、本発明のファルマコフォアに対し、一般式 (I') の La もしくは Lb のどちらか一方あるいは両方を除いたスピロ骨格の部分構造を有することを前提とすることにより、相手方の Lb もしくは La のいずれか一方、もしくは両方を規定することができる。

## 【0 2 1 2】

かかる手法において、例えば、特定のL aとして式(I)のA-B-に示される基、例えば、態様8-dの4)「L aが5~6員環の置換されていても良い芳香族複素単環基を有する」との条件を付すことができるし、とりわけ4-ピリジル基を用いて、他方のL bを規定する方法が挙げられる。一方、特定のL bとして式(I)の-T-Qに示される基、とりわけp-ハロゲノスチリルスルホニル基あるいは6-ハロゲノナフタレン-2-イルスルホニル基を用いて、他方のL aを規定する方法があることが理解される。

## 【0 2 1 3】

次に、本発明の治療、予防剤および医薬組成物について説明する。本発明の医薬組成物は、少なくとも1つ以上の式(I)もしくは式(I') (各々の式の定義は前記に同じ)で示される化合物を有効成分として含有していればよく、薬学的に許容される担体を含有していることができる。式(I)の化合物の好ましい例は、前記と同じである。

## 【0 2 1 4】

本発明化合物のFX a 阻害作用について

本発明の化合物は強力なFX a 阻害活性を有している。すなわち、本発明の組成物は強力なFX a 阻害剤である。より詳しくは、他の酵素を阻害しない特異的なFX a 阻害剤である。

また、経口投与可能なFX a 阻害剤であり、さらに経口投与可能な特異的なFX a 阻害剤である。本発明の化合物は、数多くあるセリンプロテアーゼの中で特異的にFX a 活性を強力に阻害する。即ち、トリプシンやキモトリプシンはまったく阻害しないばかりか、同じ血液凝固系のセリンプロテアーゼであるトロンビンをも全く阻害しない。このことは、前記のトロンビン阻害剤が有する出血傾向等の問題を克服している。さらに、本発明の化合物は経口投与による消化管からの吸収性に優れ、吸収に伴う活性減弱がなく、良好な吸収、分布、代謝、排泄等の特性を有する。そして経口投与剤としての利用価値も高い。

## 【0 2 1 5】

本発明の化合物を含有する組成物は、FX a 阻害剤が有効な疾患の予防及び／

または治療剤である。また、本発明の化合物を含有する組成物は、抗凝固剤であり、抗凝固剤の有効な疾患の予防及び／または治療剤である。

即ち、これらの剤は、血栓または塞栓によって引き起こされる疾病の予防及び／または治療に有効であり、具体的な疾患名としては、脳血栓、脳梗塞、脳塞栓、一過性脳虚血発作（T I A）、くも膜下出血後の脳血管れん縮等の虚血性脳血管障害における疾病、急性及び慢性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血栓溶解等の虚血性心疾患における疾病、肺梗塞、肺塞栓及び肺血管障害における疾病、腎栓塞さらにアテローム硬化血小板形成、末梢動脈閉塞症、抹消静脈閉塞症、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群（D I C）、人工血管の術後・人工弁置換後の血栓形成症、冠動脈バイパス術後における、再閉塞及び再狭窄、P T C AまたはP T C A術後或いはステント留置後における再閉塞及び再狭窄、体外循環時の血栓形成症等の各種血管障害における疾病が挙げられる。

#### 【0 2 1 6】

或いは、糖尿病に伴う血管内皮細胞障害の予防、移植もしくは活性化プロテインC（A P C）レジスタンスに伴う凝固亢進状態、或いはまた、血管疾患、術後外傷、並びに肥満、妊娠、経口避妊薬の使用、持続性運動抑制もしくは癌等に付随した過剰な血液凝固、また妊娠中毒症などが挙げられる。またとりわけ、心房細動・人工弁あるいは心臓弁膜症に伴う塞栓、好ましくは脳塞栓症発症の予防に、一過性脳虚血発作とくに再発予防剤に、深部静脈血栓症にあるいはD I Cの予防・治療に使用される。

#### 【0 2 1 7】

これらの疾患のうち、本発明の剤は、医薬として用いる場合、特に予防的投与が推奨され特に重要である。本剤は直接の血栓溶解剤ではないし、直接の血小板凝集抑制剤でもない。すなわち、血栓傾向の患者あるいは、血栓・塞栓症の危険因子（リスクファクター）を有する患者に対して、血栓・塞栓の予防的投与が好ましい。特に、心房細動・人工弁あるいは心臓弁膜症の患者はその病変部・移植部で血栓ができ易く、それが引き金となり脳梗塞を屢々誘発し、致死的な発作となることも少なくない。このような患者の誘発される血栓・塞栓、特に好ましくは脳塞栓症発症の予防に極めて有用な薬剤となりうる。

【0 2 1 8】

これらの治療は長期に渡り行われる。本発明の剤は、経口投与が可能であり、出血等の副作用が少なく、頻繁なモニタリングの必要もなく、長期間安心して使えるものである。

さらに換言すれば、本発明の剤は、心房細動・人工弁あるいは心臓弁膜症に伴う塞栓予防及び／または治療剤である。好ましくはこれらの疾患に伴う脳塞栓症発症の予防剤である。一過性脳虚血発作予防及び／または治療剤である。とくに再発予防剤である。そして、深部静脈血栓症或いはD I Cの予防及び／または治療剤である。

【0 2 1 9】

また、本発明化合物の中にはDの置換基により薬物の吸収、分泌の経過を通じて容易に代謝を受けるものがある。そしてこれらの代謝物のうち本発明の化合物式(I)に含まれるものも存在し、強力なF X a 阻害活性を有し薬理学的／薬物動態学的にきわめて興味深い知見を与える。

本発明の化合物を有効成分として含有する組成物は、動物用薬としても有効であり、利用価値が高い。また、血液凝固の各種機能測定における、或いは実験室における試薬としても使用し得る。

更に、本発明化合物のF X a 阻害作用により、インフルエンザウイルスの増殖阻害活性に基づくインフルエンザウイルスの感染予防・治療剤としても可能である。

【0 2 2 0】

次に本発明の実験例、実施例について説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

本発明化合物の優れたF X a 阻害活性は、以下に示す試験により確認される。

【0 2 2 1】

1) 酵素阻害作用の測定

a) ヒトF X a 阻害作用の測定

*i n v i t r o*におけるF X a 阻害活性はケトナーら（ジャーナルオブバイオロジカルケミストリー、2 6 5 巻、1 8 2 8 9 ～1 8 2 9 7 頁、1 9 9 0 年）

の方法に準じて測定される。すなわち、ヒトFXa（エンザイムリサーチ社（Enzyme Research Laboratories, Inc.）製、0.019 U/ml）をジメチルスルホキシド（DMSO）にて種々の濃度に希釈した検体および合成基質S-2222（Chromogenix AB、0.4 mM）と混合しTris-塩酸緩衝液（pH 7.5）で37℃にてインキュベートする。検体のFXa阻害活性は405 nmの吸光度を連続的に観察し、初速度を検体非存在下における初速度と比較することにより算出される。

## 【0222】

なお、検体のFXa阻害活性は通常IC50値として表記される。

本発明化合物は、上記の方法によりFXa阻害活性を測定すると、IC50値で0.1 nM～1 μMの強度を示す。具体例を表1に示した。

## 【0223】

【表1】

実施例化合物番号	IC50 (μM)
実施例1	0.0026
実施例5	0.0018
実施例10	0.028

## 【0224】

## 2) 抗凝固活性の測定 (in vitro)

## 内因系凝固時間の測定

活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）を種々の濃度に希釈した検体存在下において測定する。すなわち、DMSOにて種々の濃度に希釈した検体とヒト血漿およびAPTT試薬を混合し、37℃にて2分間インキュベートした後、塩化カルシウム（25 mM）を添加し凝固時間を測定する。なお、検体の抗凝固活性は検体非存在下における凝固時間を2倍に延長するのに必要な濃度で記載する。本試験において、本発明化合物は良好なAPTT時間の延長作用を認める



。本発明化合物の効果を表 2 に示す。

【0 2 2 5】

【表 2】

実施例化合物	A P T T 2 倍延長濃度 ( $\mu$ M)
実施例 5	0 . 2 6
実施例 6	0 . 5 2
実施例 9	0 . 1 5

【0 2 2 6】

### 3) 抗凝固活性の特性 (e x v i v o)

#### a) ラットを用いた e x v i v o での凝固時間測定試験 (静脈内投与)

1 2 時間以上絶食した雄性ウイスターラット (2 0 0 g ~ 3 0 0 g、S L C 社) に対し、生理食塩水 (または 1 0 % D M S O 溶液) にて溶解した薬剤 3 ~ 3 0 m g / k g を大腿静脈より単回投与し、経時的に採血 (3 . 8 % クエン酸ナトリウム 1 / 1 0 容) し、3 0 0 0 r p m 1 0 分の遠心分離により血漿を分離する。この血漿を用いて以下の方法に従い外因系凝固時間 (P T) の測定を行う。

上記血漿 5 0  $\mu$  l を 3 7  $^{\circ}$ C にて 3 分間インキュベートした後、トロンボプラスチン溶液 1 0 0  $\mu$  l を添加することにより凝固反応を開始し、凝固時間を測定する。本試験により、本発明化合物は静脈内投与において酵素阻害に応じた良好な P T 時間の延長作用を認める。

【0 2 2 7】

#### b) ラットを用いた e x v i v o での凝固時間測定法 (経口投与)

上記 a) の試験で大腿静脈の単回投与の代わりに経口ゾンデを用いて強制経口投与し、経時的に 3 . 8 % クエン酸ナトリウム 1 / 1 0 容にて一定容採血し、上記 a) の試験と同様に外因系凝固時間および内因系凝固時間を測定する。

本試験の結果においても、本発明化合物は 1 0 ~ 1 0 0 m g / k g で経口投与

においても凝固時間の延長作用が認められる。

なお、以上のラットの *ex vivo* の試験において、安全性面での異常は観察されない。

#### 【0228】

本発明の医薬組成物は、少なくとも1つ以上の式(I) (式の定義は前記に同じ) で示される化合物又はその塩を有効成分として含有していればよく、薬学的に許容される担体を含有していることができる。式(I)の化合物の好ましい例は、前記と同じである。

#### 【0229】

以上のように本発明の化合物は強力なFXa活性阻害作用を示し、トリプシン、キモトリプシン、トロンビンの阻害活性をもたず、その特異性は高い。さらに、本発明の化合物はラットに0.1~10mg/kgの範囲で経口投与、もしくは0.01~1mg/kgの範囲の静脈内投与することにより抗血栓作用を示す。

#### 【0230】

一方、本発明の化合物はラットに10mg/kgの用量で経口投与、もしくは1mg/kgの用量で静脈内投与しても出血時間の延長は認められない。したがって、本発明の化合物は公知の抗凝固剤であるヘパリンやワーファリンとは異なり出血傾向を示す恐れがなく抗凝固作用を発揮する。さらに、本発明化合物は経口吸収性に優れ、適当な作用持続性があり、そして安全性も高い。

#### 【0231】

本発明化合物は、また、先述の予防・治療対象の疾病に対して、単独で投与されるかあるいは他の薬理活性成分と併用されることもできる。かかる薬理活性成分とは、例えば公知の血液溶解剤 (例えば、組織プラスミノゲンアクチベーター (tPA) ならびにそれらの誘導体 (改変体あるいはいわゆる第二世代といわれるものも含む)、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ)、あるいは公知の抗凝固剤 (例えばワーファリン、ヘパリン、トロンボモジュリン等)、公知の血小板凝集抑制剤 (例えばアスピリン、トロンボキサンアンタゴニスト、トロンボキサン合成阻害剤、GPⅡb/Ⅲa阻害剤)、公知の高脂血症治療剤 (例えば

クロフィブラート系薬物、HMG-C<sub>o</sub>A阻害剤、EPA-E) 或いは公知の抗  
高血圧剤（例えばニフェジピンやジルチアゼム等）などが挙げられる。

【0232】

ここで併用とは、本発明化合物と当該薬理活性成分とをともに含む合剤を投与  
する他、本発明化合物と当該薬理活性成分とがそれぞれ別個の製剤として一時期  
にもしくは時間をずらして投与される場合をも含み、患者の血中において同時に  
存在する限りにおいて投与の形態は問われない。

【0233】

本発明化合物ならびにその製薬学的に許容される塩の一種又は2種以上を有効  
成分として含有する医薬組成物は、通常用いられる製剤用の担体や賦形剤、その  
他の添加剤を用いて、カプセル剤、丸剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤の他、懸  
濁剤、乳剤、リモナーデ剤、エリキシル剤、シロップ剤等の内用液剤、注射剤、  
経鼻吸収剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、人間その他の動物に対して経口  
的又は非経口的に投与される。

【0234】

本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢  
や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当たり経口で0.1mg～  
1000mg、好ましくは1mg～300mg、非経口で0.01～300mg  
、好ましくは0.1mg～100mgであり、これを1回あるいは数回に分けて  
投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で  
十分な場合もある。

【0235】

本発明による経口投与のための固体組成物としては、カプセル剤、丸剤、錠剤  
、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそ  
れ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な担体と組み合わせてつくられる  
。より詳細には、賦形剤（例えば乳糖、白糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロ  
キシプロピルセルロース、微結晶セルロース、メタケイ酸）、結合剤（例えば結  
晶セルロース、糖類、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキ  
シプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール）、滑沢剤

(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク)、崩壊剤(例えばトウモロコシデンプン、カルボキシメチルセルロース、繊維素グリコール酸カルシウム)、安定化剤(例えばラクトース等の糖アルコールや糖)、可溶化ないしは溶解補助剤(例えばコレステロール、トリエタノールアミン、グルタミン酸、アスパラギン酸)、着色剤、香味剤、防腐剤、等張化剤、分散剤、酸化防止剤(例えばアスコルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール)、緩衝剤、保存剤(例えばパラベン、ベンジルアルコール)を含みうる。

なお、錠剤、丸剤、顆粒剤等は、必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性のフィルムコーティングを施してもよい。

#### 【0 2 3 6】

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶解剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の担体としては、例えば注射用蒸留水、生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の担体としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート 8 0 (TM) 等がある。

#### 【0 2 3 7】

こうした組成物は、更に上述の等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、可溶化剤もしくは溶解補助剤等の添加剤を含みうる。これらは例えばメンブランフィルターによる濾過、殺菌剤の配合又は紫外線照射等によって無菌化される。

これらはまた無菌の固体組成物を製造し、用時溶解、乳濁または懸濁して用いる注射剤とすることもできる。本発明化合物の溶解性が低い場合には、可溶化処理を施してもよい。

#### 【0 2 3 8】

当該処理としては、医薬製剤に適用できる公知の方法、例えば界面活性剤(ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル類、ショ糖脂肪酸エステル類等)を添加する方法、薬物と可溶化剤例えば高分子(ポリエチレングリコール(PEG)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)

ース (HPMC)、ポリビニルピロリドン (PVP) 等の水溶性高分子、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP)、メタアクリル酸メチル-メタアクリル酸共重合体 (オイドラギット L, S (TM) ; ローム・アンド・ハース社製) 等の腸溶性高分子) との固体分散体を形成する方法が挙げられる。さらに必要により、 $\alpha$ -、 $\beta$ -或いは $\gamma$ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン等を用いて包接化合物を形成させる方法も挙げられる。また、「薬学モノグラフ No. 1, 生物化学利用能」永井恒司等、ソフトサイエンス社、78-82 (1988) 或いは「最近の製剤技術とその応用」、内海勇等、医薬ジャーナル 157-159 (1983) などを参考に、目的とする薬物に応じて、可溶化の手法を適宜変更することも可能である。これらのうち、好ましくは薬物と可溶化剤との固体分散体を形成させ溶解性を改善する方法が採用され得る (特開昭 56-49314 号、FR 2460667 号)。

## 【0239】

## &lt;製剤の実施例&gt;

以下に、本発明の医薬組成物の例を挙げる。ここで、化合物 M とは、式 (I) の本発明化合物およびその製薬学的に許容される塩であり、詳細には、実施例化合物から選択されるいずれかの化合物である。

## 【0240】

## (a) 錠剤 (1 mg)

化合物 M	1.0 g
乳糖	90.0 g
カルボキシメチルセルロースナトリウム	7.0 g
コーンスターチペースト (5% W/V ペースト)	1.0 g
ステアリン酸マグネシウム	1.0 g

上記の成分を秤量し、常法により打錠し、100 mg の錠剤とした。

## 【0241】

## (b) 錠剤 (10 mg)

化合物 M	10 g
乳糖	150 g

クロスカルメロースナトリウム	6. 0 g
コーンスターチ	2 8. 5 g
ポリビニルピロリドン	2. 5 g
ステアリン酸マグネシウム	3 g

上記の成分を秤量し、常法により打錠して 2 0 0 m g の錠剤としたのち、酢酸フタル酸セルロースで被覆し腸溶剤となした。

【 0 2 4 2 】

(c) 錠剤 (1 0 0 m g)

化合物M	1 0 0 g
乳糖	1 8 0 g
クロスカルメロースナトリウム	1 3 g
コーンスターチ (5 % W / V ペースト)	4 g
ステアリン酸マグネシウム	3 g

上記の成分を秤量し、常法により 3 0 0 m g の錠剤に打錠した。

【 0 2 4 3 】

(d) カプセル剤 (5 0 m g)

化合物M	1 0 0 g
ラクトース	3 9 5. 5 g
ステアリン酸マグネシウム	4. 5 g

上記成分をそれぞれ秤量したのち均一に混合し、混合粉体を局方 N o. 1 のハードカプセルに 2 5 0 m g ずつ封入した。

【 0 2 4 4 】

(e) 注射剤 (0. 1 m g / m l)

化合物M	0. 1 % W / V
りん酸ナトリウム緩衝液	2. 3 % W / V
クエン酸	0. 4 %
マクロゴール 4 0 0	3. 5 %
注射用蒸留水	適量加えて 1 0 0 % とする。

上記の成分を混合して溶液となし、1 m l ずつ注射用アンプルに封入して注射

剤を作成した。

【0245】

(f) 注射剤	(1.0 mg/ml)
化合物M	1.0%W/V
りん酸ナトリウム緩衝液	3.6%W/V
1M水酸化ナトリウム水溶液	15% W/V
注射用蒸留水	適量加えて100%とする。

上記の成分を混合して溶液となし、1mlずつ注射用アンプルに封入して注射剤を作成した。

【0246】

#### <合成実施例>

つぎに、本発明をさらに詳細に説明するために実施例をあげるが、本発明はこれに限定されるものではない。

核磁気共鳴スペクトル (NMR) の測定にはジェオル JNM-EX270 (JEOL JNM-EX270) FT-NMR (日本電子 (株) 製) またはジェオル JNM-LA300 (JEOL JNM-LA300) FT-NMR (データに \* を表示、日本電子 (株) 製) を使い、赤外吸収スペクトル (IR) の測定にはホリバ FT-200 (HORIBA FT-200) FT-IR ((株) 堀場製作所製) を使い、高分解能質量分析スペクトル (HRMS) の測定にはジェオル JMS-GCMATE (JEOL JMS-GCMATE) (日本電子 (株) 製) を使い、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) の測定には、島津 LC-10A ((株) 島津製作所製) をそれぞれ用いた。

【0247】

#### (実施例 1)

1, 4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

#### <工程 1>

エチル 2-[(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)アミノ]アセテ

## ートの合成

塩酸グリシンエチルエステル (9.88 g) を塩化メチレン (500 ml) に懸濁し、氷冷下、トリエチルアミン (20.2 ml) 次いで、6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (17.6 g) を加えた。室温で1時間攪拌した後、1規定塩酸を加え pH 2 に調節し、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶を n-ヘキサン中で洗浄後濾取して風乾することにより表題化合物 (22.4 g) を得た。

## 【0248】

NMR スペクトル (\*CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8.43-8.40 (1H, m)、7.95-7.87 (4H, m)、7.57 (1H, dd, J=2, 9 Hz)、5.22-5.15 (1H, m)、4.01 (2H, q, J=7 Hz), 3.82 (2H, d, J=6 Hz), 1.11 (3H, t, J=7 Hz)

## 【0249】

## &lt;工程2&gt;

エチル 2-[(3-アセトキシ-2-オキソプロパン-1-イル) (6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル) アミノ] アセテートの合成

工程1で得られた化合物 (2.50 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (25 ml) 溶液に、炭酸カリウム (1.58 g) とよう化ナトリウム (1.14 g) を加え、1-アセトキシ-3-クロロアセトン (1.72 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (7 ml) 溶液を室温で滴下した。反応液を室温にて1.5時間攪拌した後、水を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジエチルエーテル中で結晶化させ、濾取、風乾することにより表題化合物 (2.72 g) を得た。

## 【0250】

NMR スペクトル (\*CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8.42-8.37 (1H, m)、7.98-7.85 (3H, m)、7.80 (1H, dd, J=2, 9 Hz)、7.57 (1H, dd, J=2, 9 Hz)、4.84 (2H, s)、4.31



(2H, s), 4.15 (2H, s), 4.06 (2H, q,  $J=7\text{ Hz}$ ), 2.16 (3H, s), 1.17 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ )

【0251】

<工程3>

6-(アセトキシメチル)-1,4-ジアザ-1'-ベンジル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-7-オキサスピロ[ビスクロ[4.3.0]ノナン-8,4'-ピペリジン]-2-オンの合成

工程2で得られた化合物(1.6g)および4-(アミノメチル)-1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン(800mg)のトルエン(200ml)溶液中にp-トルエンスルホン酸一水和物(34.0mg)を加え、ディーン・スタークを用いて1時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(1.08g)を得た。

【0252】

NMRスペクトル(\*CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8.36 (1H, s), 8.02-7.88 (3H, m), 7.78 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 7.36-7.19 (5H, m), 4.48-4.14 (5H, m), 3.46 (2H, s), 3.34 (1H, d,  $J=17\text{ Hz}$ ), 3.08 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 2.62-2.21 (4H, m), 2.33 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 2.11 (3H, s), 1.93-1.72 (2H, m), 1.53-1.34 (2H, m)

【0253】

<工程4>

1,4-ジアザ-1'-ベンジル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(ヒドロキシメチル)-7-オキサスピロ[ビスクロ[4.3.0]ノナン-8,4'-ピペリジン]-2-オンの合成

工程3で得られた化合物(425mg)のメタノール(11ml)溶液中、氷冷下、1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.8ml)を加えた。反応液を室温にて1時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。残渣に水を加え洗浄した後濾取し

、減圧乾燥することにより表題化合物 (365mg) を得た。

【0254】

NMRスペクトル (\*CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.40-8.33 (1H, m), 8.01-7.90 (3H, m), 7.82-7.76 (1H, m), 7.65-7.58 (1H, m), 7.35-7.21 (5H, m), 4.50-4.31 (2H, m), 4.24 (1H, d, J=12Hz), 3.89 (1H, d, J=12Hz), 3.62 (1H, d, J=12Hz), 3.47 (2H, s), 3.35 (1H, d, J=17Hz), 3.07 (1H, d, J=12Hz), 2.66-2.07 (4H, m), 2.26 (1H, d, J=12Hz), 1.97-1.75 (2H, m), 1.57-1.36 (2H, m)

【0255】

<工程5>

1, 4-ジアザ-1'-ベンジル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサスピロ[ビスクロ[4.3.0]ノトン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

工程4で得られた化合物 (100mg)、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (4.0mg) および硫酸ジメチル (181) の塩化メチレン (2ml) 溶液中、氷冷下激しく攪拌しながら、50%水酸化ナトリウム水溶液 (6001) をゆっくりと加えた。反応液を室温にて2時間攪拌した後、氷冷下にて水を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:4~1:6) にて精製することにより、表題化合物 (48.0mg) を得た。

【0256】

NMRスペクトル (\*CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.36-8.33 (1H, m), 7.97-7.92 (3H, m), 7.80-7.75 (1H, m), 7.63-7.57 (1H, m), 7.33-7.20 (5H, m), 4.40-4.30 (2H, m), 4.18 (1H, d, J=12Hz), 3.64 (1H, d, J=10Hz), 3.54 (1H, d, J=10Hz), 3.46 (2H, s)

), 3.41 (3H, s), 3.32 (1H, d,  $J=17\text{ Hz}$ ), 3.10 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 2.67-2.18 (4H, m), 2.24 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 1.99-1.75 (2H, m), 1.53-1.33 (2H, m)

【0257】

<工程6>

1,4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサスピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8,4'-ピペリジン]-2-オン塩酸塩の合成

工程5で得られた化合物(45.0mg)の1,2-ジクロロエタン(2ml)溶液中、クロロギ酸1-クロロエチル(211)を加え、30分間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣にメタノール(2ml)を加え、30分間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて結晶化した。上清を傾瀉により除去し、減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物(39.5mg)を得た。

【0258】

NMRスペクトル(\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.89-8.75 (1H, brs), 8.73-8.58 (1H, brs), 8.61 (1H, s), 8.33-8.13 (3H, m), 7.93-7.84 (1H, m), 7.77-7.69 (1H, m), 4.17-4.02 (3H, m), 3.57-2.80 (7H, m), 3.28 (3H, s), 3.18 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 2.62 (1H, d,  $J=11\text{ Hz}$ ), 2.00-1.83 (2H, m), 1.70-1.54 (2H, m)

【0259】

<工程7>

1,4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8,4'-ピペリジン]-2-オンの合成

工程6で得られた化合物(35.0mg)および4-クロロピリジン塩酸塩(

10.2mg)の2-エトキシエタノール(2ml)懸濁液中、ジイソプロピルエチルアミン(411)を加え2時間加熱還流した。放冷後、反応液に炭酸カリウム(56mg)を加え30分間攪拌した。不溶物を濾去、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒;塩化メチレン:メタノール=10:1)にて精製することにより、表題化合物(9.6mg)を得た。

HRMS:  $C_{27}H_{29}ClN_4O_5S$  ( $M^+$ ): 計算値556.1547

実測値556.1540

#### 【0260】

さらに、得られた化合物をHPLC [ウォーターズデルタプレップ4000 (Waters Delta Prep 4000) (ウォーターズ社製)、装着カラム;ダイセルキラルセルOD (Daicel Chiralcel OD) (ダイセル化学工業(株)製) 2cmX25cm、溶出溶媒;n-ヘキサン:エタノール:ジエチルアミン=60:40:1、流速;10ml/min、検出波長;254nm]により光学分割し、(+)-1,4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8,4'-ピペリジン]-2-オン[保持時間;43.5min、 $[\alpha]^{25}_D + 48.8$  (c1.247、クロロホルム)、>99%ee]、および(-)-1,4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8,4'-ピペリジン]-2-オン[保持時間;63.0min、 $[\alpha]^{25}_D - 48.4$  (c1.175、クロロホルム)、>99%ee]をそれぞれ得た。

#### 【0261】

##### (実施例2)

1,4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリミジニル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8,4'-ピペリジン]-2-オンの合成

#### 【0262】

##### <工程1>

1, 4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサー-1'-[2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル]スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例1<工程6>で得られた化合物(200mg)および4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン(481)のイソアミルアルコール(2ml)懸濁液に、炭酸水素ナトリウム(87.5mg)を加え、1.5時間加熱還流した。放冷後反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒; 塩化メチレン:メタノール=50:1)にて精製して油状物を得た後、n-ヘキサン中で固化させ濾取することにより、表題化合物(63.2mg)を得た。

【0263】

NMRスペクトル(\*CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.36 (1H, s), 8.07-7.90 (4H, m), 7.84-7.74 (1H, m), 7.67-7.58 (1H, m), 6.16 (1H, d, J=6Hz), 4.44-4.29 (2H, m), 4.24-4.14 (1H, m), 3.95-3.28 (6H, m), 3.43 (3H, s), 3.35 (1H, d, J=17Hz), 3.28-3.17 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.29 (1H, d, J=12Hz), 2.01-1.73 (2H, m), 1.53-1.40 (2H, m)

【0264】

<工程2>

1, 4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサー-1'-(4-ピリミジニル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

エタノールで洗浄したラネーニッケル(アルドリッチ社製、50%水溶液、2001)を工程1で得られた化合物(58.0mg)のエタノール(1ml)溶液に加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、触媒を濾別し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; 塩化メチレン:メタノール=50:1)で精製し、表題化合物(23.0mg)を得た。

【0265】

HRMS:  $C_{26}H_{28}ClN_5O_5S (M^+)$ : 計算値557.1499、実測値557.1520

【0266】

(実施例3)

1,4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(ヒドロキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビスクロ[4.3.0]ノナン-8,4'-ピペリジン]-2-オンの合成

【0267】

<工程1>

1,4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(ヒドロキシメチル)-7-オキサスピロ[ビスクロ[4.3.0]ノナン-8,4'-ピペリジン]-2-オン塩酸塩の合成

実施例1<工程6>と同様の方法で、実施例1<工程3>で得られた化合物(584mg)を用いて、表題化合物(430mg)を得た。

【0268】

NMRスペクトル(\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8.77(1H, brs), 8.68-8.52(2H, m), 8.34-8.14(3H, m), 7.93-7.86(1H, m), 7.74(1H, dd,  $J=2, 9$  Hz), 5.32-5.22(1H, m), 4.17-3.97(3H, m), 3.63-2.80(7H, m), 3.21(1H, d,  $J=12$  Hz), 2.63(1H, d,  $J=12$  Hz), 2.04-1.84(2H, m), 1.69-1.53(2H, m)

【0269】

<工程2>

1,4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(ヒドロキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビスクロ[4.3.0]ノナン-8,4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例1<工程7>と同様の方法で、工程1で得られた化合物(370mg)を用い合成を行い、表題化合物(30.0mg)を得た。

【0270】

HRMS:  $C_{26}H_{27}ClN_4O_5S (M^+)$  : 計算値 542.1390  
 実測値 542.1421

【0271】

(実施例 4)

1, 4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(エトキシカルボニルメトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

【0272】

<工程 1>

1, 4-ジアザ-1'-ベンジル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(エトキシカルボニルメトキシメチル)-7-オキサスピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成実施例 1<工程 4>で得られた化合物 (1.0 g)、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (41 mg) およびプロモ酢酸エチル (2591) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に、氷冷下激しく攪拌しながら、50%水酸化ナトリウム水溶液 (6 ml) をゆっくりと加えた。

【0273】

反応液を氷冷下 1.5 時間攪拌した後、プロモ酢酸エチル (1201) を追加し、さらに 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンにて抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 50:1) にて精製することにより、表題化合物 (413 mg) を得た。

【0274】

NMR スペクトル ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 8.37-8.32 (1H, m), 7.97-7.90 (3H, m), 7.80-7.73 (1H, m), 7.60 (1H, dd,  $J=2, 9$  Hz), 7.34-7.18 (5H, m), 4.42

-4.08 (7H, m), 3.90-3.73 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.31 (1H, d, J=17Hz), 3.18 (1H, d, J=12Hz), 2.68-2.19 (4H, m), 2.27 (1H, d, J=12Hz), 2.07-1.79 (2H, m), 1.66-1.33 (2H, m), 1.33-1.22 (3H, m)

【0275】

<工程2>

1,4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(エトキシカルボニルメトキシメチル)-7-オキサスピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8,4'-ピペリジン]-2-オン塩酸塩の合成

実施例1<工程6>と同様の方法で、工程1で得られた化合物(300mg)を用い合成を行い、表題化合物(276mg)を得た。

【0276】

NMRスペクトル(\*CDCl<sub>3</sub>) δppm: 9.65-9.45 (2H, br s), 8.33 (1H, s), 8.00-7.90 (3H, m), 7.80-7.73 (1H, m), 7.65-7.58 (1H, m), 4.40-4.05 (7H, m), 3.90 (1H, d, J=10Hz), 3.77 (1H, d, J=10Hz), 3.42-3.01 (6H, m), 2.37-2.09 (2H, m), 2.26 (1H, d, J=12Hz), 2.05-1.91 (1H, m), 1.58-1.45 (1H, m), 1.29 (3H, t, J=7Hz)

【0277】

<工程3>

1,4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(エトキシカルボニルメトキシメチル)-7-オキサー-1'-(4-ピリジル)スピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8,4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例1<工程7>と同様の方法で、工程2で得られた化合物(200mg)を用い合成を行い、表題化合物(11.4mg)を得た。

HRMS: C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S (M<sup>+</sup>): 計算値 628.1758



実測値 628.1802

【0278】

(実施例 5)

1, 4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(カルボキシメトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例 4<工程 3>で得られた化合物 (10.0 mg) のエタノール (320 l) 溶液に 2 規定水酸化カリウム水溶液 (32.0 l) を加え、室温にて 20 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え pH 5 に調整した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 4 : 1) にて精製し、表題化合物 (3.3 mg) を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3412, 3149, 1998, 1744, 1647, 1402

【0279】

(実施例 6)

1, 4-ジアザ-6-(メトキシメチル)-4-(2-ナフタレンスルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例 1<工程 7>で得られた化合物 (12.0 mg) のメタノール (1 ml) 溶液に 10% パラジウム-活性炭素 (6.0 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて 3 日間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ChromatorexNH<sup>TM</sup> (クロマトレックスNH<sup>TM</sup>)] (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し、表題化合物 (8.6 mg) を得た。

HRMS:  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ): 計算値 522.1937

実測値 522.1949

【0280】

(実施例 7)

6-(アセトキシメチル)-1,4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8,4'-ピペリジン]-2-オンの合成

【0281】

<工程1>

4-[4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]ピリジン1-オキシドの合成

既知化合物である4-[4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4-ヒドロキシピペリジン(2.00g)および4-クロロピリジン1-オキシド(1.12g)のイソアミルアルコール(35ml)懸濁液に、炭酸水素ナトリウム(1.75g)を加え、4時間加熱還流した。放冷後反応液に水を加え、塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;塩化メチレン:メタノール=9:1~4:1)にて精製することにより、表題化合物(1.03g)を得た。

【0282】

NMRスペクトル(\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 7.90-7.83 (2H, m), 6.92-6.84 (2H, m), 6.78-6.70 (1H, m), 4.58 (1H, brs), 3.64-3.50 (2H, m), 3.17-3.04 (2H, m), 2.92 (2H, d,  $J=6$ Hz), 1.60-1.30 (4H, m), 1.35 (9H, s)

【0283】

<工程2>

4-[4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジンの合成

文献[落合英二著「アロマティックアミンオキシド」189頁、1967年、エルセヴィアー出版社]記載の方法により調製したラネーニッケル(触媒量)を工程1で得た化合物(300mg)のメタノール(3ml)溶液に加え、水素雰囲気下室温にて3.5時間攪拌した。触媒を濾別、濾液を濃縮した。残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール＝4：1）にて精製し、表題化合物（214mg）を得た。

【0284】

NMRスペクトル（\*DMSO- $d_6$ ） $\delta$  ppm: 8.10 (2H, d,  $J=7$ Hz), 6.87 (2H, d,  $J=7$ Hz), 6.76-6.68 (1H, m), 4.55 (1H, brs), 3.78-3.65 (2H, m), 3.24-3.11 (2H, m), 2.92 (2H, d,  $J=6$ Hz), 1.58-1.30 (4H, m), 1.35 (9H, s)

【0285】

<工程3>4-（アミノメチル）-4-ヒドロキシ-1-（4-ピリジル）ピペリジン塩酸塩の合成

工程2で得た化合物（175mg）を10%塩化水素-メタノール溶液（2ml）に溶解し、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加え固化させた後、十分に粉碎し、減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物（160mg）を得た。

【0286】

NMRスペクトル（\*DMSO- $d_6$ ） $\delta$  ppm: 13.68 (1H, brs), 8.20 (2H, d,  $J=8$ Hz), 8.13 (2H, brs), 7.22 (2H, d,  $J=8$ Hz), 5.43 (1H, s), 4.08-3.96 (2H, m), 3.52-3.32 (2H, m), 2.80 (2H, brs), 1.77-1.46 (4H, m)

【0287】

<工程4>

6-（アセトキシメチル）-1,4-ジアザ-4-（6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル）-7-オキサ-1'-（4-ピリジル）スピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8,4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例1<工程3>と同様の方法で、4-（アミノメチル）-1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジンの代わりに工程3で得られた化合物を、トルエンの代わりにクロロホルム-エタノールを用いて、表題化合物を得た。

HRMS:  $C_{28}H_{29}ClN_4O_6S$  ( $M^+$ ): 計算値 584.1496

実測値 584.1459

【0288】

(実施例 8)

1, 4-ジアザ-4-[6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル]-6-(メトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビスクロ[4.4.0]デカン-9, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

【0289】

<工程 1>

6-(アセトキシメチル)-1, 4-ジアザ-1'-ベンジル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-7-オキサスピロ[ビスクロ[4.4.0]デカン-9, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例 1<工程 2>で得られた化合物 (3.77 g) および既知化合物である 4-(アミノメチル)-1-ベンジル-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン (2.00 g) のトルエン (1 l) 溶液中に p-トルエンスルホン酸一水和物 (162 mg) を加え、ディーン・スタークを用いて 1 時間加熱還流した。反応液を放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 40:1) にて精製することにより、表題化合物 (1.53 g) を得た。

【0290】

NMR スペクトル (\* $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 8.35 (1H, s), 7.97-7.90 (3H, m), 7.82-7.76 (1H, m), 7.63-7.56 (1H, m), 7.33-7.18 (5H, m), 5.03 (1H, d,  $J=13$  Hz), 4.68 (1H, d,  $J=14$  Hz), 4.32-4.20 (2H, m), 4.06 (1H, d,  $J=13$  Hz), 3.67 (1H, d,  $J=12$  Hz), 3.54-3.43 (1H, m), 3.46 (2H, s), 3.32 (1H, d,  $J=16$  Hz), 2.54 (1H, d,  $J=14$  Hz), 2.46 (

1 H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 2.45-2.35 (2 H, m), 2.32-2.19 (2 H, m), 2.13 (3 H, s), 1.54-1.24 (4 H, m)

【0291】

<工程2>

1, 4-ジアザ-1'-ベンジル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(ヒドロキシメチル)-7-オキサスピロ[ビスクロ[4.4.0]デカン-9, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

工程1で得られた化合物(76.6 mg)のメタノール(2 ml)溶液、室温下、1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.84 ml)を加えた。反応液を室温にて20分間攪拌し、その後、減圧下溶媒を留去した。残渣に水を加え、塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、表題化合物(63.1 mg)を得た。

【0292】

NMRスペクトル(\*CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8.36-8.32 (1 H, m), 7.96-7.90 (3 H, m), 7.81-7.75 (1 H, m), 7.63-7.57 (1 H, m), 7.32-7.18 (5 H, m), 4.73-4.62 (1 H, m), 4.34-4.15 (3 H, m), 3.90-3.80 (1 H, m), 3.68-3.44 (2 H, m), 3.46 (2 H, s), 3.34 (1 H, d,  $J=17\text{ Hz}$ ), 2.51 (1 H, d,  $J=14\text{ Hz}$ ), 2.47-2.36 (3 H, m), 2.32-2.20 (2 H, m), 2.14-2.07 (1 H, m), 1.58-1.28 (4 H, m)

【0293】

<工程3>

1, 4-ジアザ-1'-ベンジル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサスピロ[ビスクロ[4.4.0]デカン-9, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

工程2で得られた化合物(1.20 g)、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド(39.0 mg)および硫酸ジメチル(2601)の塩化メチレン(30 ml)溶液に、氷冷下激しく攪拌しながら、50%水酸化ナトリウム水溶液(7.

5 ml) をゆっくりと加えた。反応液を室温にて45分間攪拌した後、氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えpH9に調節し、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール=30：1）にて精製することにより、表題化合物（541 mg）を得た。

## 【0294】

NMRスペクトル (\*CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.34 (1H, s), 7.96-7.89 (3H, m), 7.81-7.75 (1H, m), 7.62-7.56 (1H, m), 7.35-7.17 (5H, m), 4.67 (1H, d, J=14 Hz), 4.35-4.23 (2H, m), 4.04 (1H, d, J=11 Hz), 3.69-3.42 (5H, m), 3.47 (3H, s), 3.29 (1H, d, J=17 Hz), 2.55 (1H, d, J=14 Hz), 2.49-2.19 (5H, m), 1.58-1.23 (4H, m)

## 【0295】

## &lt;工程4&gt;

1, 4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサスピロ[ビシクロ[4.4.0]デカン-9, 4'-ピペリジン]-2-オン塩酸塩の合成

工程3で得られた化合物(200 mg)、1, 8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン(15.0 mg)の1, 2-ジクロロエタン(10 ml)懸濁液中、クロロギ酸1-クロロエチル(92.01)を加え、30分間加熱還流した。反応液を放冷後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール=20：1）にて精製した。減圧下溶媒を留去し、残渣にメタノール(10 ml)を加え、30分間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にジエチルエーテルを加えて結晶化した。上清を傾瀉により除去し、減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物(167 mg)を得た。

## 【0296】

NMRスペクトル (\*DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8.71 (2H, br s),

8.60 (1H, s), 8.35-8.14 (3H, m), 7.94-7.83 (1H, m), 7.80-7.68 (1H, m), 4.36 (1H, d, J=14 Hz), 4.21-4.09 (2H, m), 3.98-3.88 (2H, m), 3.77-2.72 (7H, m), 3.32 (3H, s), 2.79 (1H, d, J=14 Hz), 2.67 (1H, d, J=12 Hz), 1.62-1.42 (4H, m)

【0297】

<工程5> 1, 4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビスクロ[4.4.0]デカン-9, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

工程4で得られた化合物(50.0 mg)および4-クロロピリジン塩酸塩(14 mg)の2-エトキシエタノール(3 ml)懸濁液中、ジイソプロピルエチルアミン(57.01)を加え4時間加熱還流した。放冷後、反応液に炭酸カリウム(78.0 mg)を加え1時間攪拌した。不溶物を濾去、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール=10:1~5:1)にて精製した。次いで、シリカゲルカラムクロマトグラフィー[Chromatorex NH<sup>TM</sup> (クロマトレックスNH<sup>TM</sup>)](溶出溶媒; 酢酸エチル)にて精製することにより、表題化合物(7.4 mg)を得た。

HRMS: C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (M<sup>+</sup>): 計算値 570.1703

実測値 570.1658

【0298】

(実施例9)

1, 4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビスクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

【0299】

<工程1>

エチル 2-[(2, 2-ジエトキシエチル)アミノ]アセテートの合成

塩酸グリシンエチルエステル (1.00 g)、プロモアセトアルデヒドジエチルアセタール (1.08 ml) のN, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 懸濁液に、炭酸セシウム (4.67 g)、よう化ナトリウム (107 mg) を加え、100℃にて4時間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えpH2に調節し、酢酸エチルにて洗浄後、水層に1規定水酸化ナトリウム水溶液にてpH11とし、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物 (860 mg) を得た。

## 【0300】

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.63-4.57 (1H, m), 4.24-4.14 (2H, m), 3.78-3.64 (2H, m), 3.61-3.48 (2H, m), 3.44 (2H, s), 2.76 (2H, d, J=6 Hz), 1.32-1.15 (9H, m)

## 【0301】

## &lt;工程2&gt;

エチル2-[(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル) (2, 2-ジエトキシエチル) アミノ] アセテートの合成

工程1で得られた化合物 (504 mg) を塩化メチレン (20 ml) に懸濁し、氷冷下、トリエチルアミン (3361)、次いで、6-クロロナフタレン-2-イルスルホニルクロリド (600 mg) を加えた。室温で終夜攪拌した後、飽和食塩水を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル=20:1~4:1) にて精製することにより表題化合物 (750 mg) を得た。

## 【0302】

NMRスペクトル (\*CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.40 (1H, s), 7.93-7.82 (4H, m), 7.55 (1H, dd, J=2, 9 Hz), 4.68-4.63 (1H, m), 4.33 (2H, s), 3.96 (2H, q, J=7 Hz), 3.77-3.64 (2H, m), 3.60-3.47 (2H, m), 3.37 (2H, d, J=6 Hz), 1.23-1.13 (6H, m), 1



. 12-1.04 (3H, m)

【0303】

<工程3>

エチル 2-[(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル) (ホルミルメチル) アミノ] アセテートの合成

トリフルオロ酢酸 (5 ml)、クロロホルム (1.5 ml)、水 (2.5 ml) の混合液に、氷水冷下、工程2で得られた化合物 (560 mg) のクロロホルム (1 ml) 溶液を加えた。氷水冷下1.5時間攪拌した後、反応液に飽和重曹水を加え pH 8 に調節し、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1~2:1) にて精製することにより、表題化合物 (240 mg) を得た。

【0304】

NMR スペクトル (\*CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9.74-9.70 (1H, m), 8.39 (1H, s), 7.98-7.85 (3H, m), 7.85-7.78 (1H, m), 7.62-7.53 (1H, m), 4.24-4.03 (6H, m), 1.21-1.13 (3H, m)

【0305】

<工程4>

1,4-ジアザ-1'-ベンジル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-7-オキサスピロ [ピシクロ [4.3.0] ノナン-8, 4'-ペリジン] -2-オンの合成

工程3で得られた化合物 (200 mg) および 4-(アミノメチル)-1-ベンジル-4-ヒドロキシペリジン (119 mg) のトルエン (25 ml) 溶液中に p-トルエンスルホン酸一水和物 (5.0 mg) を加え、ディーン・スタークを用いて1時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 50:1) にて精製することにより、表題化合物 (200 mg) を得た。

【0306】

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.36-8.32 (1H, m), 7.97-7.88 (3H, m), 7.81-7.74 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J=2, 9 Hz), 7.37-7.21 (5H, m), 5.17-5.10 (1H, m), 4.41-4.24 (2H, m), 3.65 (1H, d, J=12 Hz), 3.49 (2H, s), 3.28 (1H, d, J=17 Hz), 3.16 (1H, d, J=12 Hz), 2.60-2.32 (5H, m), 1.92-1.58 (4H, m)

【0307】

<工程5>

1, 4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-7-オキサスピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン塩酸塩の合成

実施例1<工程6>と同様の方法に従い、工程4で得られた化合物(180mg)を用いて表題化合物(162mg)を得た。

【0308】

NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 9.00-8.57 (3H, m), 8.33-8.13 (3H, m), 7.98-7.87 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J=2, 9 Hz), 5.16 (1H, dd, J=4, 8 Hz), 4.22-4.08 (1H, m), 4.05 (1H, d, J=16 Hz), 3.81-3.69 (1H, m), 3.62-2.78 (6H, m), 2.78-2.64 (1H, m), 2.05-1.58 (4H, m)

<工程6>1, 4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

【0309】

実施例1<工程7>と同様の方法に従い、工程5で得られた化合物(100mg)を用いて表題化合物(3.8mg)を得た。

HRMS: C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M<sup>+</sup>): 計算値 512.1285

実測値 512.1310

【0310】

(実施例 10)

1, 4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-7-オキサー-1'-(4-ピリミジニル)スピロ[ビスクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

【0311】

<工程 1>

1, 4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-7-オキサー-1'-[2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル]スピロ[ビスクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例 2<工程 1>と同様の方法に従い、実施例 9<工程 5>で得られた化合物 (450 mg) を用いて表題化合物 (293 mg) を得た。

【0312】

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.42-8.35 (1H, m), 8.07-7.92 (3H, m), 8.02 (1H, d, J=6 Hz), 7.84-7.76 (1H, m), 7.68-7.58 (1H, m), 6.21 (1H, d, J=6 Hz), 5.21 (1H, dd, J=4, 9 Hz), 4.45-4.34 (1H, m), 4.33 (1H, d, J=17 Hz), 4.12-3.93 (2H, m), 3.80-3.71 (1H, m), 3.52-3.27 (2H, m), 3.32 (1H, d, J=17 Hz), 3.23-3.15 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.57-2.39 (1H, m), 2.23-1.80 (1H, m), 1.80-1.57 (3H, m)

【0313】

<工程 2>

1, 4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-7-オキサー-1'-(4-ピリミジニル)スピロ[ビスクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例 2<工程 2>と同様の方法に従い、工程 1 で得られた化合物 (290 mg)

)を用いて表題化合物(15.0mg)を得た。

HRMS:  $C_{24}H_{24}ClN_5O_4S$  ( $M^+$ ): 計算値513.1237  
実測値513.1276

【0314】

(実施例11)

1,4-ジアザ-4-((E)-4-クロロスチリルスルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8,4'-ピペリジン]-2-オンの合成

【0315】

<工程1>

エチル2-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル](2,2-ジエトキシエチル)アミノ]アセテートの合成

実施例9<工程1>で得られた化合物(2.46g)を塩化メチレン(90ml)に懸濁し、氷冷下、トリエチルアミン(1.56ml)、次いで、(E)-4-クロロスチリルスルホニルクロリド(2.26g)を加えた。室温下4時間攪拌した後、水を加えて塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:1)にて精製することにより表題化合物(2.03g)を得た。

【0316】

NMRスペクトル(\* $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 7.48-7.35 (5H, m), 6.96-6.88 (1H, m), 4.64 (1H, t,  $J=5$ Hz), 4.29 (2H, s), 4.17 (2H, q,  $J=7$ Hz), 3.78-3.47 (4H, m), 3.24 (2H, d,  $J=5$ Hz), 1.32-1.14 (9H, m)

【0317】

<工程2>

エチル2-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル](ホルミルメチル)アミノ]アセテートの合成

工程 1 で得られた化合物 (2.00 g)、クロロホルム (9.5 ml)、水 (9.5 ml) の混合溶液に、氷水冷下トリフルオロ酢酸 (13.5 ml) を加えた。室温にて 4 時間攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え pH 8 に調節し、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) にて精製することにより、表題化合物 (1.27 g) を得た。

## 【0318】

NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 9.68 (1H, s), 7.50-7.35 (5H, m), 6.82 (1H, d,  $J=15\text{ Hz}$ ), 4.25-4.10 (6H, m), 1.32-1.21 (3H, m)

## 【0319】

## &lt;工程 3&gt;

1, 4-ジアザ-1'-ベンジル-4-( (E)-4-クロロスチリルスルホン) -7-オキサスピロ [ピシクロ [4.3.0] ノナン-8, 4'-ピペリジン] -2-オンの合成

工程 2 で得られた化合物 (1.27 g) および 4-(アミノメチル)-1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン (810 mg) のトルエン (175 ml) 溶液中に p-トルエンスルホン酸一水和物 (35.0 mg) を加え、ディーン・スタークを用いて 1 時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 50:1) にて精製することにより、表題化合物 (1.08 g) を得た。

## 【0320】

NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.48 (1H, d,  $J=15\text{ Hz}$ ), 7.49-7.37 (4H, m), 7.37-7.22 (5H, m), 6.63 (1H, d,  $J=15\text{ Hz}$ ), 5.13 (1H, dd,  $J=4, 9\text{ Hz}$ ), 4.32-4.18 (2H, m), 3.74 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 3.56 (1H, d,  $J=17\text{ Hz}$ ), 3.51 (2H, s), 3.20 (1H

, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 2.75-2.64 (1H, m), 2.61-2.36 (4H, m), 1.94-1.66 (4H, m)

【0321】

<工程4>

1, 4-ジアザ-4-((E)-4-クロロスチリルスルホニル)-7-オキサスピロ[ビスクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン塩酸塩の合成

実施例1<工程6>と同様の方法に従い、工程3で得られた化合物(1.00g)を用いて表題化合物(914mg)を得た。

【0322】

NMRスペクトル(\*CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 9.68 (2H, brs), 7.49 (1H, d,  $J=15\text{ Hz}$ ), 7.58-7.31 (4H, m), 6.66 (1H, d,  $J=15\text{ Hz}$ ), 5.21-5.12 (1H, m), 4.33-4.14 (2H, m), 3.93 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 3.59 (1H, d,  $J=17\text{ Hz}$ ), 3.54-3.10 (4H, m), 3.23 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 2.80-2.68 (1H, m), 2.35-2.00 (2H, m), 1.92-1.65 (2H, m)

【0323】

<工程5>

1, 4-ジアザ-4-((E)-4-クロロスチリルスルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビスクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例1<工程7>と同様の方法に従い、工程4で得られた化合物(350mg)を用いて表題化合物(46.0mg)を得た。

HRMS: C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M<sup>+</sup>): 計算値 488.1285

実測値 488.1306

【0324】

(実施例12)

1, 4-ジアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-

(メトキシメチル)-7-オキサー-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビスクロ[4.3.0]ノナン-8,4'-ピペリジン]-2-オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例1で得られた化合物(111mg)のメタノール(0.4ml)溶液にメタンスルホン酸(13.61)を加え、30分攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣にジエチルエーテルを加えて結晶化させた。上清を傾瀉により除去し、減圧下溶媒を留去し、表題化合物(119mg)を得た。

【0325】

上記の実施例で得られた本発明化合物の構造を図1~2に示す。図3~4には、本発明化合物の合成ルートを示す。

またこれら化合物のNMRスペクトルを図11~12に示す。

【0326】

#### <X線結晶解析の実施例>

A. FXaと本発明実施例1の(一)の光学異性体(以下化合物Aと記す)とのX線結晶構造解析

(A-1) ヒトGlaドメイン除去FXa(以下、Des-Gla-FXa)の精製および結晶化

【0327】

ヒトFXaは、Enzyme Research Laboratories, Inc. より精製標品を購入した。J. Biol. Chem., 271, 16614-16620, (1996)を参照し、Glaドメイン(1-44(キモトリプシンナンバー))を除くために、プロテアーゼによる消化を行った。

Des-Gla-FXaは、Mono-P(amershampharmacia biotech社)を用いて精製した。結晶化はハンギングドロップ蒸気拡散法で行った。

濃縮標品と26%(w/v)PEG1500とを当量混合して作成したドロップを、26%(w/v)PEG1500溶液に対して蒸気拡散を行うことで良好な結晶が得られた。

【0328】

複合体結晶は、orthorhombicで空間群は $P2_12_12_1$ 、格子定数は $a=72.7$ 、 $b=78.17$ 、 $c=56.04$ であった。

この結晶は非対称単位に1分子を含み、 $V_m$ 値は $2.2^3/\text{Dalton}$ であった。

構造は結晶解析用パッケージングプログラムXsight (MSI社)に含まれるREPLACE (Tong, 1993)を用いて決定した。

初期構造モデルにはプロテインデータバンクの1hcgを用いた。

### 【0339】

#### (A-2) 結晶構造の構築および精密化

上記の手法によって得た3次元電子密度マップを用いて、FXaの、A鎖Ile16~Thr244およびB鎖Lys877~Leu137 (キモトリプシンナンバー) をトレースした。

これらの作業はパッケージングプログラムXtalView (McRee, 1993)に含まれるモデル構築プログラムXfitを用いて行った。

### 【0330】

これらの原子座標の結晶学的構造精密化はX-PLOR (Brunger, 1987)を用いて行った。精密化はR因子が最小になるように原子位置の調整を行い、20%近傍の値を得るまで精密化を進めた。

### 【0331】

精密化の終了したFXaと化合物Aの複合体結晶構造の座標データ (PDB形式) を表Aに示す。

各カラムは1列目; PDBファイルのレコードID、2列目; PDBファイル内の座標の通し番号、3列目; 原子名、4列目; アミノ酸残基名、5列目; アミノ酸残基番号 (キモトリプシン番号)、6列目; 原子のX座標、7列目; 原子のY座標、8列目; 原子のZ座標、9列目; 占有率 (1.0に固定)、10列目; 温度因子である。

### 【0332】

化合物Aのアミノ酸残基名は、便宜上M32としてある。座標データ中の水素原子はプログラムX-PLORでの計算過程で発生させたものであり、正確な水



素原子の位置を示すものではない。

【0333】

これらのデータをもとにFXaの構造（リボン図）を図17に、FXaと化合物Aとの複合体結晶の構造（リボン図）を図18に示した。

図17および図18はプログラムMOLSCRIPT (Kraulis, P., J. Appl. Crystallogr., 24, 946-950 (1991))を用いて作成した。

ヒトFXaの活性部位を図19に示した。

ヒトFXa-化合物A複合体の活性部位を図20に示した。

図の理解のため本発明のファルマコフォアに関するS1ポケットとS3ポケットに相当する領域を点線で囲んだ。

ヒトFXa-化合物A複合体の活性部位のステレオ図を、図21に示した。図はプログラムMOLSCRIPTを用いて作成した。

【0334】

X線結晶解析の結果、化合物Aのナフタレン環部分はFXaのS1ポケットと疎水性相互作用をして、S1ポケットに結合している。ナフタレンに付加された塩素原子はS1ポケット内部でTyr 228側鎖のベンゼン環部分と相互作用している。S1ポケット内部において、化合物AはFXaのAsp 189との静電相互作用はしておらず、S1ポケットに対する結合様式は、既知FXa阻害剤で複合体構造が解明されているDX-9065aおよび、FX-2212aのものとは全く異なっている。

【0335】

さらに、化合物Aはトリプシンに対し著しく高い選択性を有しているが、化合物AのS1ポケットに対する結合様式は、トリプシンに対してはそのSer 190との立体障害を引き起こすため、高い選択性を発揮する要因になっていると考えられる。

【0336】

化合物Aの4-メチルピリジン部分は、これの塩基性部分とS3ポケットの電氣的にマイナスな環境との相互作用によりS3ポケットに結合しており、化合物

Aのトリプシン、トロンピン、プロテインC、ティッシュプラスミノゲンアクチベーターに対する選択性発揮に寄与すると考える。

【0337】

さらに、化合物Aのカルボニル酸素原子は、Gly 218の主鎖のNH基と水素結合を形成している。なお、理論に拘束されることを好まないが、本発明化合物の構造活性相関から、この結合はFXa阻害に必須なものではないが、二次的な効果、例えば、FXa阻害活性を上昇させるなどの効果を与えていると考えられる。

【0338】

化合物とFXaとの複合体モデル構造の構築

以下に示される、Insight II、Discover、Search Compareはコンピュータプログラムの名称であり、いずれもMolecular Simulations Inc. San Diego, CA, USAから市販されている。

【0339】

2つの参考化合物

化合物B：4-[3-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホンアミド)-2-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]アミノプロピオニル]-1,1-ジオキソチオモルホリン(特願平11-180909号実施例8の化合物)、および

化合物C：(R)-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン(PCT/JP98/06002の実施例60の化合物(なお、各々の化合物調整はそれぞれの明細書を参照できる。構造式を図2の後半に示した。))

の3次元モデル構造をInsight II上で作成し、Discoverを用いた力場計算により、モデル構造を最適化した。その後、Insight II上におけるマニュアル操作により、化合物BおよびCのハロゲノナフタレン部分を、本発明実施例の結晶構造解析で得られた複合体結晶構造中の化合物Aのハロゲノ

ナフタレン部分に重ねあわせ、FXaと化合物B、Cとの複合体モデル初期構造を構築した。

#### 【0340】

##### 化合物のコンホメーション検索

化合物B、Cのハロゲノナフタレン部分をS1ポケット内に固定したまま、その他の部分のコンホメーションを、Search Compareを用いて探索した。

コンホメーションは、化合物B、C部の内部の回転可能と考えられる結合をシステムティックに回転させることにより発生させた。結合の回転角度は、Sp3原子間の結合は2面角が60度から120度刻みで300度まで、Sp3原子とSp2原子間の結合は2面角が0度から30度刻みで330度までとした。これは、過去にMSI社が化合物の安定コンホメーションを発生させるために検索条件として推奨したものである。

#### 【0341】

##### 結果の解析

コンホメーション探索の結果、化合物Bにおいて、その塩基性部分である4-メチルピリジン基はS3ポケットに結合可能と考えられた。この時、化合物BのFXaに対する結合条件は、態様「13-c」の全ての項目を満たしていた。化合物Cにおいても、その塩基性部分である4-メチルピリジン基はS3ポケットに結合可能であり、この時、化合物CのFXaに対する結合条件は、態様「13-c」の全ての項目を満たしていた。

#### 【0342】

##### 活性測定

なお、化合物B、Cを本発明実施例に記載された化合物は、本発明実験例1のa)に示されるの生物学的アッセイ手法にて、化合物Bは0.031mMのIC50値を示し、化合物Cは0.028mMのIC50値を示した。

#### 【0343】

本発明のファルマコフォアは、斬新なスピロ結合を有する三環系化合物によって導き出されたものである。当該化合物は、3つの環の立体配置が固定されてい

ることにより、従来の F X a では報告されていなかった新規なファルマコフォアを見出すうえで大きな役割を果たした。そして、その結果導き出されたファルマコフォアは、意外にもこの骨格を持たない化合物、とりわけ分子の立体配置がフレキシブルな化合物に対しても分子設計的手法により、十分に応用が可能かつ重要であることが確認された。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 本発明の化合物の構造式を表わした図である。

【図 2】 本発明の化合物および参考化合物 B, C の構造式を表わした図である。

【図 3】 本発明化合物の合成ルートを表わした図である。

【図 4】 本発明化合物の合成ルートを表わした図である。

【図 5】 本発明化合物の合成ルートを表わした図である。

【図 6】 本発明化合物の合成ルートを表わした図である。

【図 7】 本発明化合物の合成ルートを表わした図である。

【図 8】 本発明化合物の合成ルートを表わした図である。

【図 9】 本発明化合物の合成ルートを表わした図である。

【図 1 0】 本発明化合物の合成ルートを表わした図である。

【図 1 1】 本発明化合物の物性データ (NMR スペクトル) を示す図である。

【図 1 2】 本発明化合物の物性データ (NMR スペクトル) を示す図である。

【図 1 3】 本発明化合物の物性データ (X 線チャート表) を示す図である。

【図 1 4】 本発明化合物の物性データ (X 線チャート表) を示す図である。

【図 1 5】 本発明化合物の物性データ (X 線チャート表) を示す図である。

【図 1 6】 本発明化合物の物性データ (X 線チャート表) を示す図である。

【図 1 7】 ヒト F X a (D e s - G l a D o m a i n) のリボン図である。

【図 1 8】 ヒト F X a (D e s - G l a D o m a i n) - 化合物 A 複合体のリボン図である。

【図 1 9】 ヒト F X a の活性部位の図である。

【図 2 0】 ヒト F X a－化合物 A 複合体の活性部位の図である。

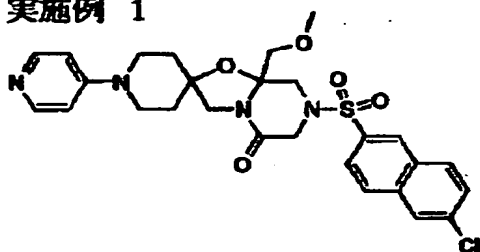
【図 2 1】 ヒト F X a－化合物 A 複合体の活性部位のステレオ図である。

【図 2 2】 F X a のセリンプロテアーゼドメインのアミノ酸配列における、キモトリプシン番号に対応する F X a のセリンプロテアーゼドメイン残基の通し番号を表で示す図である。

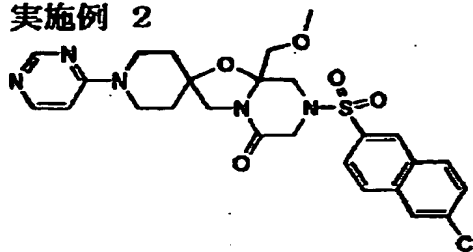
【書類名】 図面

【図 1】

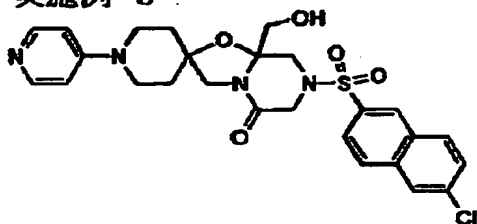
実施例 1



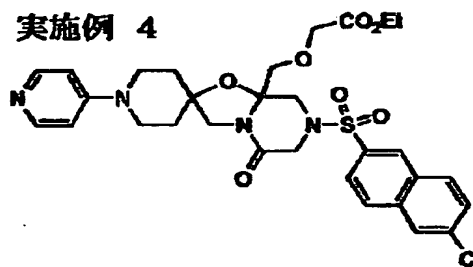
実施例 2



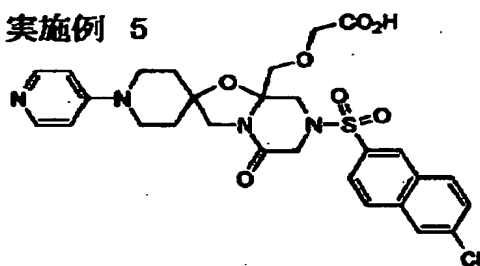
実施例 3



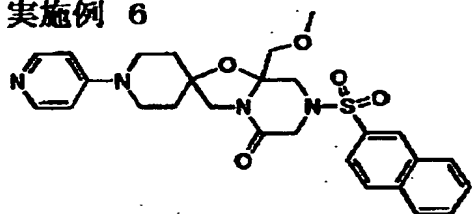
実施例 4



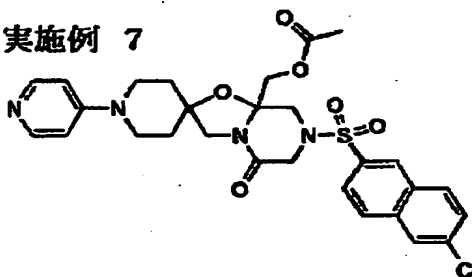
実施例 5



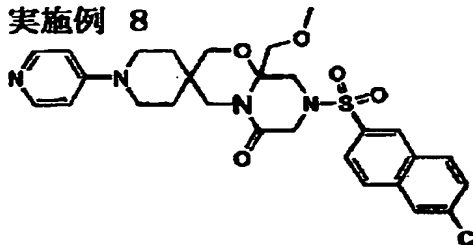
実施例 6



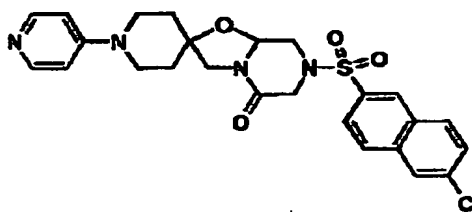
実施例 7



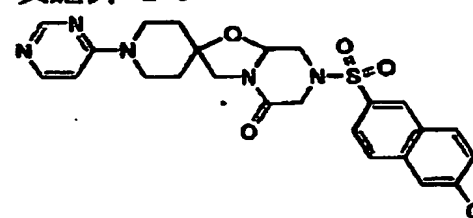
実施例 8



実施例 9

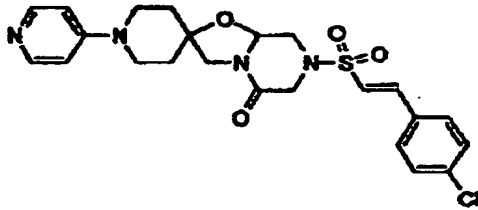


実施例 10

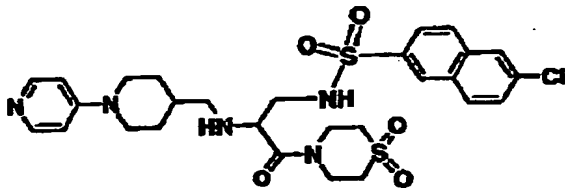
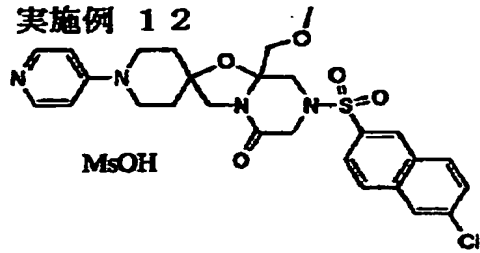


【図 2】

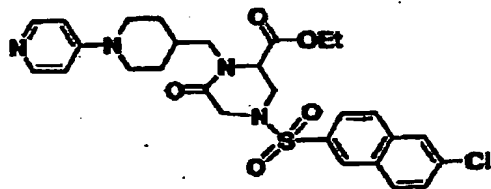
実施例 11



実施例 12

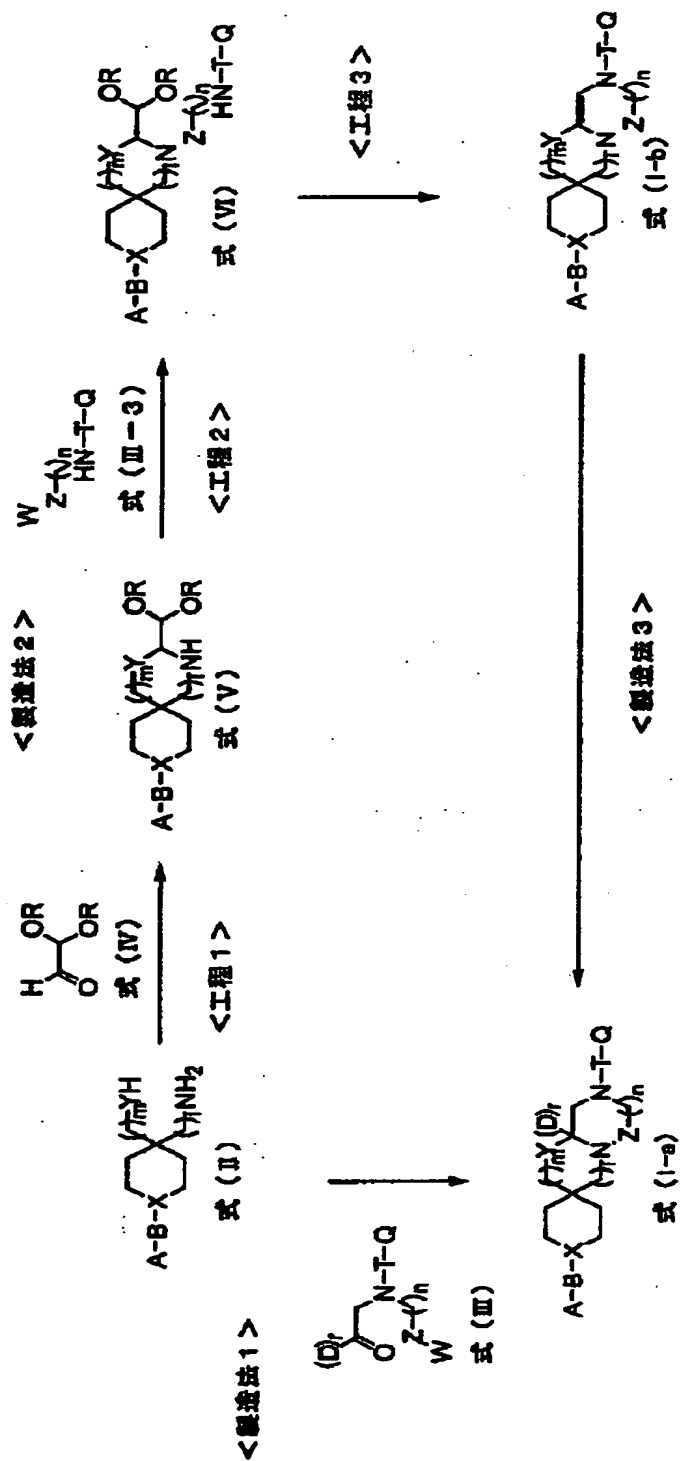


参考化合物 B



参考化合物 C (R) 体

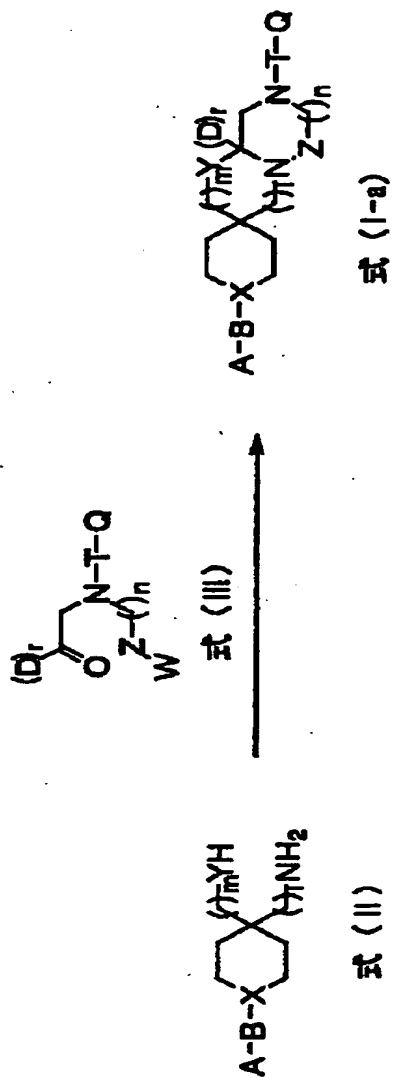
【図 3】





【図 4】

<製造法 1>



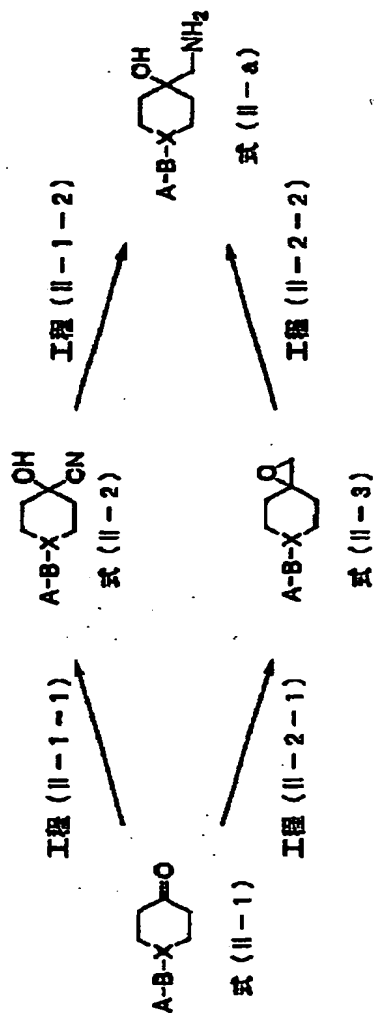
【図 5】

「**地獄**」

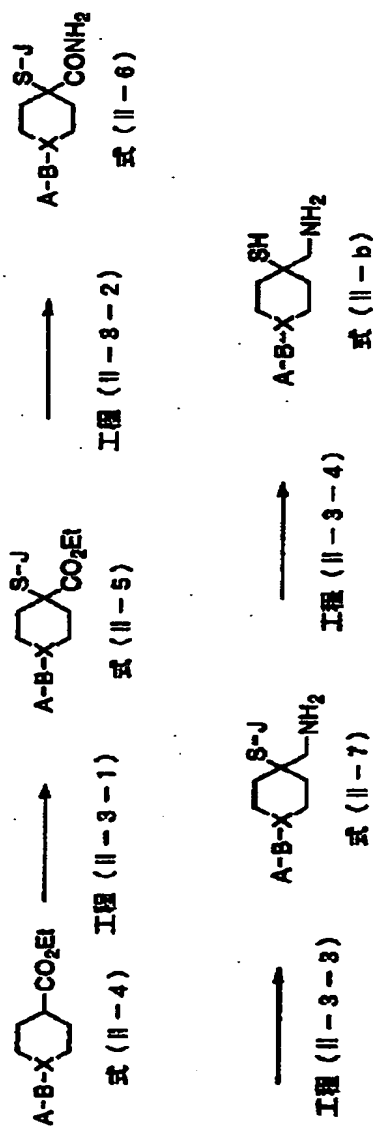
## 法廷の（三）

**1-1)/[1, m=0**

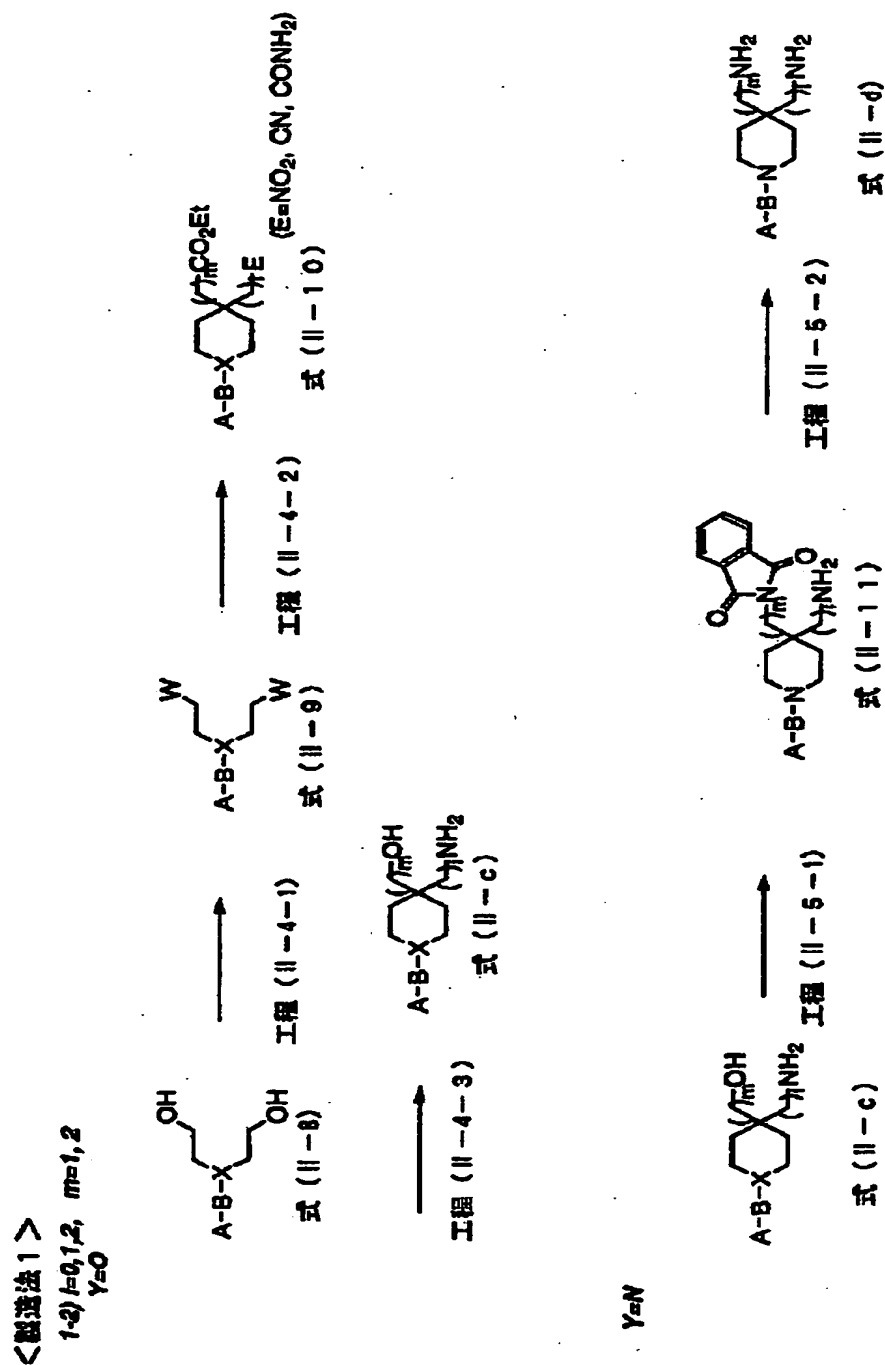
05人



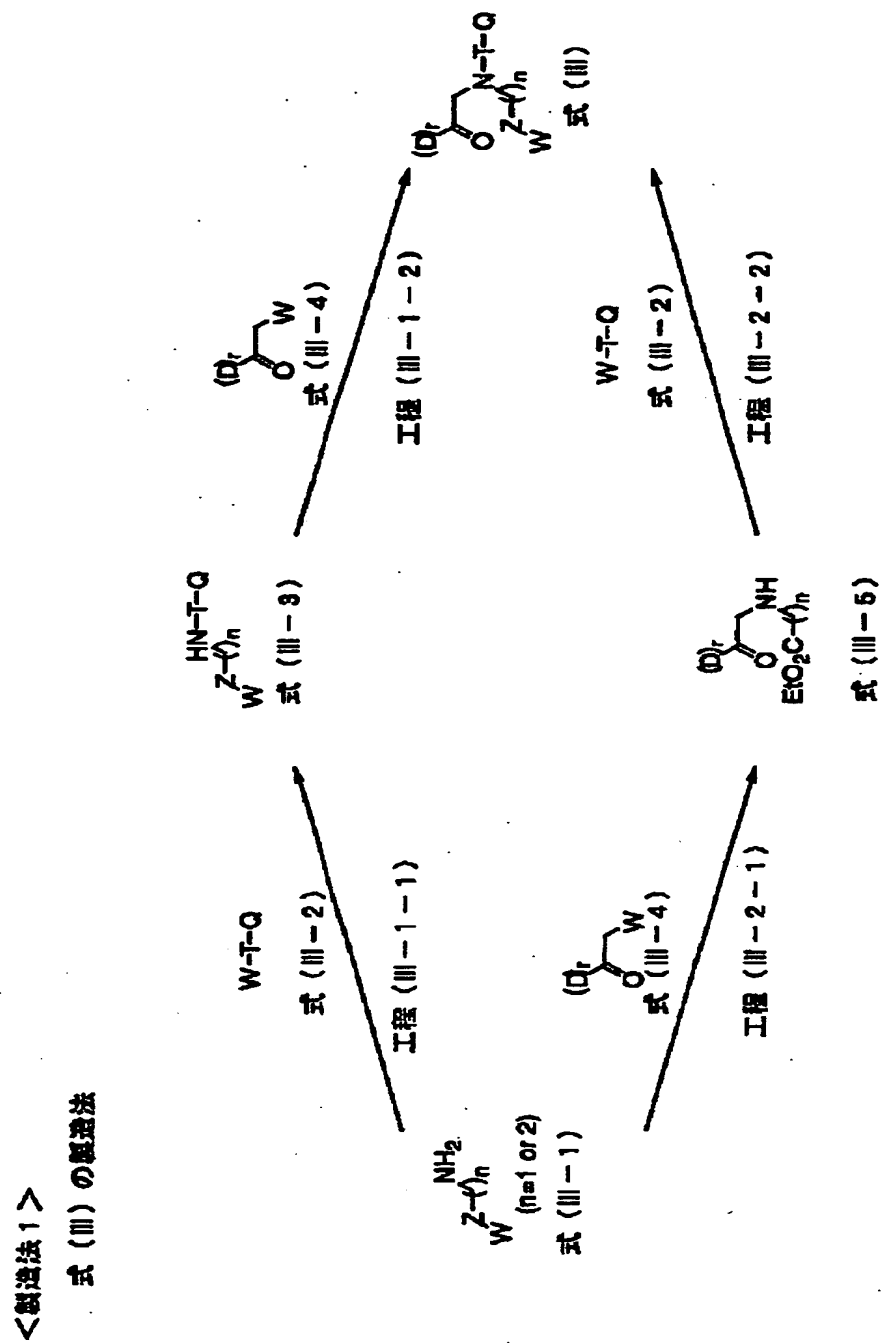
**SEY**



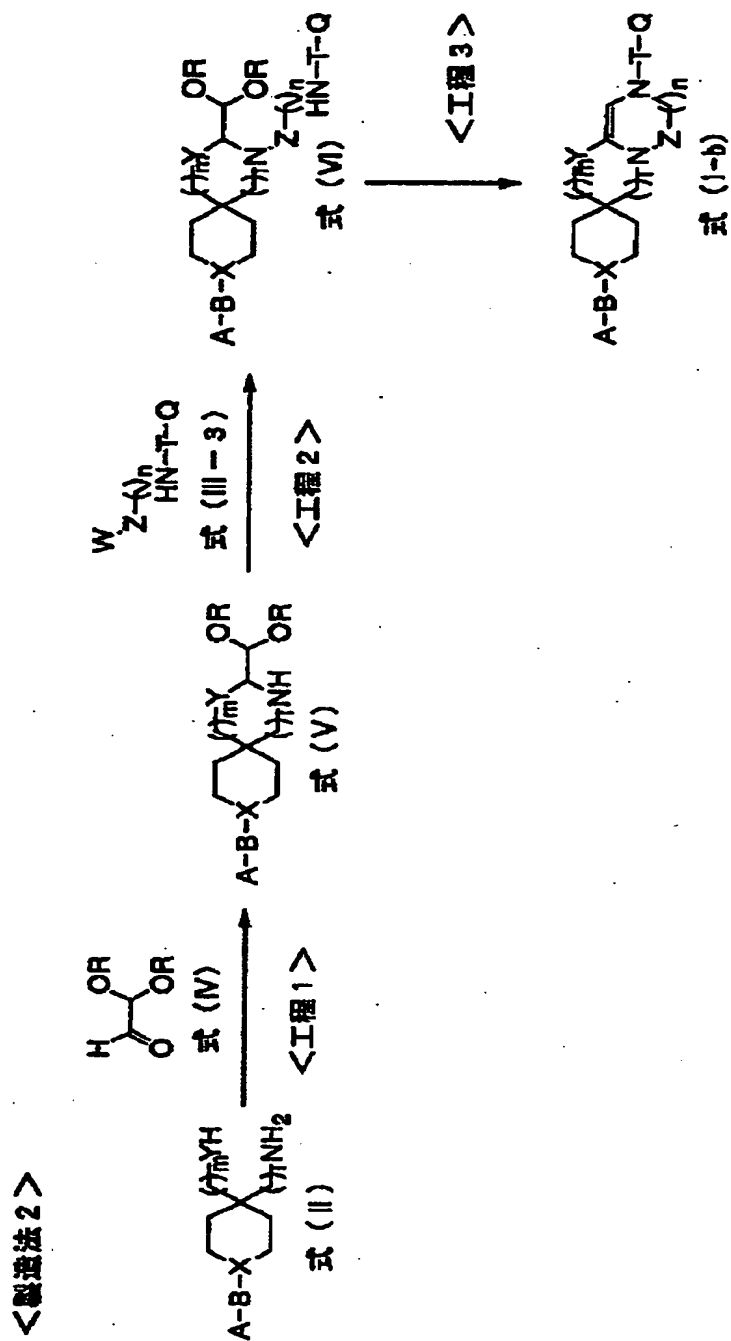
【図 6】



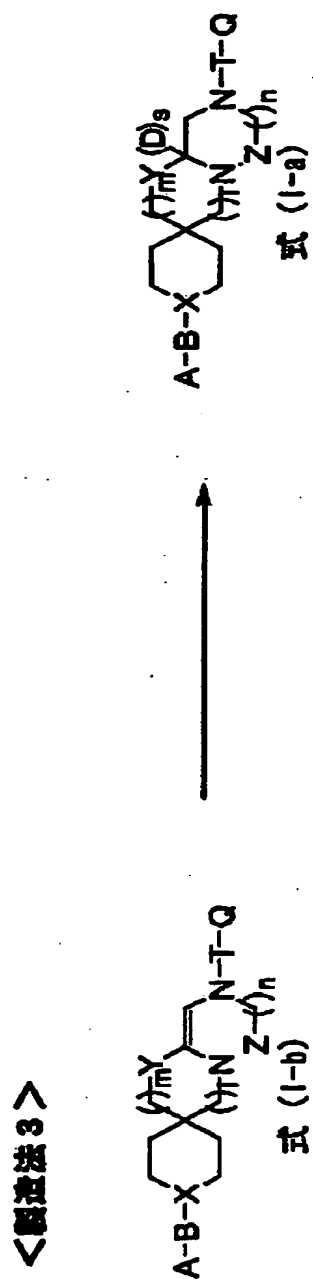
【図 7】



【図 8】



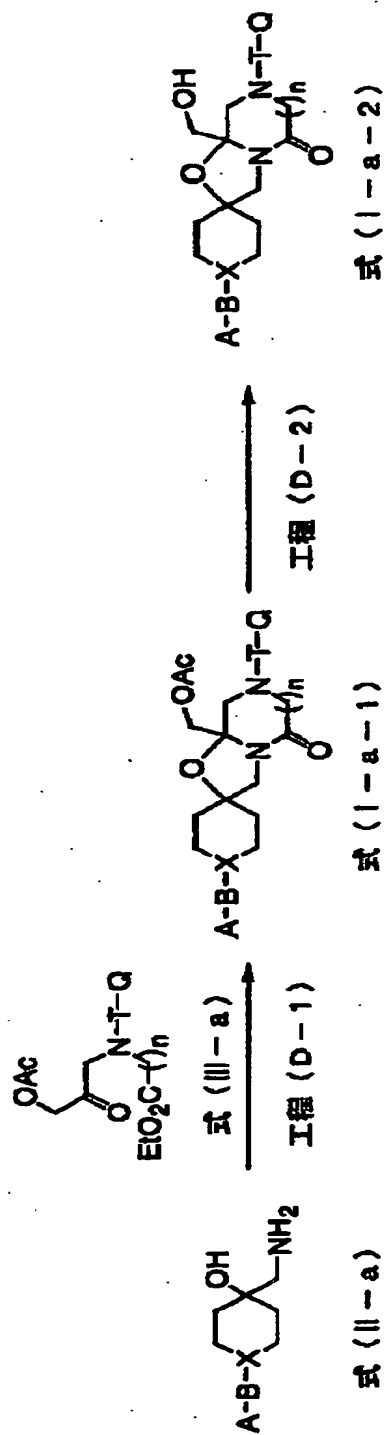
【図 9】



＜製造法 3＞

【図 1 0】

置換基 D の変換例 (—CH<sub>2</sub>OH 体)



【图 1 1】

实施例 番号	NMR (ppm) (* : 300MHz, 無印 : 270MHz)
1	CDC13*: 8.38-8.33 (1H, m), 8.27-8.20 (2H, m), 7.99-7.82 (3H, m), 7.79 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.65-7.59 (1H, m), 6.66-6.58 (2H, m), 4.42-4.32 (2H, m), 4.25-4.17 (1H, m), 3.71-3.58 (2H, m), 3.53-3.17 (5H, m), 3.43 (3H, s), 3.35 (1H, d, J=17Hz), 2.30 (1H, d, J=12Hz), 2.03-1.80 (2H, m), 1.57-1.45 (2H, m)
2	CDC13*: 8.56 (1H, s), 8.38-8.33 (1H, m), 8.18 (1H, d, J=6Hz), 7.99-7.92 (3H, m), 7.82-7.76 (1H, m), 7.65-7.58 (1H, m), 6.50-6.45 (1H, m), 4.42-4.30 (2H, m), 4.20 (1H, d, J=12Hz), 3.94-3.37 (4H, m), 3.68 (1H, d, J=10Hz), 3.63 (1H, d, J=10Hz), 3.43 (3H, s), 3.36 (1H, d, J=17Hz), 3.22 (1H, d, J=12Hz), 2.31 (1H, d, J=12Hz), 2.02-1.72 (2H, m), 1.53-1.43 (2H, m)
3	CDC13*: 8.38-8.34 (1H, m), 8.28-8.19 (2H, m), 7.98-7.92 (3H, m), 7.82-7.76 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.66-6.58 (2H, m), 4.48-4.22 (3H, m), 3.98-3.88 (1H, m), 3.80-3.69 (1H, m), 3.54-3.15 (5H, m), 3.40 (1H, d, J=17Hz), 2.33 (1H, d, J=12Hz), 2.22-1.82 (2H, m), 1.58-1.48 (2H, m)
4	CDC13*: 8.37-8.32 (1H, m), 8.28-8.21 (2H, m), 7.99-7.91 (3H, m), 7.78 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.62 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.65-6.58 (2H, m), 4.42-4.10 (7H, m), 3.92 (1H, d, J=10Hz), 3.80 (1H, d, J=10Hz), 3.57-3.16 (6H, m), 2.32 (1H, d, J=12Hz), 2.17-2.06 (1H, m), 1.96-1.83 (1H, m), 1.56-1.47 (2H, m), 1.35-1.20 (3H, m)
5	CD300: 8.53-8.47 (1H, m), 8.18-8.03 (5H, m), 7.92-7.83 (1H, m), 7.68-7.62 (1H, m), 7.18-7.09 (2H, m), 4.34 (1H, d, J=12Hz), 4.35-4.20 (1H, m), 4.20-3.26 (11H, m), 2.65 (1H, d, J=12Hz), 2.22-2.10 (1H, m), 2.02-1.88 (1H, m), 1.73-1.55 (2H, m)
6	CDC13*: 8.40-8.37 (1H, m), 8.28-8.20 (2H, m), 8.07-7.93 (3H, m), 7.80-7.64 (3H, m), 6.68-6.58 (2H, m), 4.42-4.30 (2H, m), 4.20 (1H, d, J=12Hz), 3.72-3.61 (2H, m), 3.52-3.18 (4H, m), 3.44 (3H, s), 3.35 (1H, d, J=17Hz), 3.21 (1H, d, J=12Hz), 2.28 (1H, d, J=12Hz), 2.04-1.79 (2H, m), 1.57-1.45 (2H, m)
7	CDC13*: 8.40-8.36 (1H, m), 8.29-8.20 (2H, m), 8.00-7.94 (3H, m), 7.80 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.63 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.66-6.59 (2H, m), 4.54-4.15 (5H, m), 3.60-3.14 (6H, m), 2.36 (1H, d, J=12Hz), 2.13 (3H, s), 1.99-1.73 (2H, m), 1.62-1.46 (2H, m)
8	CDC13*: 8.37-8.34 (1H, m), 8.28-8.19 (2H, m), 7.99-7.91 (3H, m), 7.79 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.65-7.59 (1H, m), 6.62-6.55 (2H, m), 4.72 (1H, dd, J=2, 14Hz), 4.35-4.25 (2H, m), 4.07 (1H, d, J=11Hz), 3.74 (1H, d, J=12Hz), 3.63 (1H, d, J=11Hz), 3.49 (3H, s), 3.34 (1H, d, J=17Hz), 3.63-3.28 (3H, m), 3.26-3.11 (2H, m), 2.68 (1H, d, J=14Hz), 2.42 (1H, d, J=12Hz), 1.68-1.40 (4H, m)



【図 12】

実施例 番号	NMR (ppm) (* : 300MHz, 無印 : 270MHz)
9	CDCl <sub>3</sub> : 8.45-8.13 (3H, m), 8.00-7.90 (3H, m), 7.79 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.62 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.82-6.58 (2H, m), 5.13-5.08 (1H, m), 4.45-4.26 (2H, m), 3.77 (1H, d, J=12Hz), 3.70-3.51 (2H, m), 3.47-3.23 (2H, m), 3.32 (1H, d, J=17Hz), 3.19 (1H, d, J=12Hz), 2.52-2.39 (1H, m), 2.06-1.88 (1H, m), 1.85-1.59 (3H, m)
10	CDCl <sub>3</sub> *: 8.59 (1H, s), 8.40-8.35 (1H, m), 8.20 (1H, d, J=6Hz), 8.04-7.87 (3H, m), 7.80 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.61 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.52 (1H, d, J=8Hz), 5.27-5.18 (1H, m), 4.45-4.35 (1H, m), 4.34 (1H, d, J=17Hz), 4.12-3.94 (2H, m), 3.76 (1H, d, J=12Hz), 3.55-3.32 (2H, m), 3.32 (1H, d, J=17Hz), 3.19 (1H, d, J=12Hz), 2.46 (1H, dd, J=9, 12Hz), 2.01-1.88 (1H, m), 1.79-1.60 (3H, m)
11	CDCl <sub>3</sub> *: 8.31-8.25 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=15Hz), 7.49-7.38 (4H, m), 6.72-6.60 (3H, m), 5.23-5.17 (1H, m), 4.33-4.22 (2H, m), 3.87-3.80 (1H, m), 3.65-3.51 (2H, m), 3.59 (1H, d, J=17Hz), 3.44-3.27 (2H, m), 3.25-3.19 (1H, m), 2.78-2.69 (1H, m), 2.02-1.92 (1H, m), 1.88-1.69 (3H, m)
12	CDCl <sub>3</sub> : 14.2 (1H, brs), 8.40-8.33 (1H, m), 8.28-8.15 (2H, m), 8.02-7.92 (3H, m), 7.83-7.75 (1H, m), 7.67-7.58 (1H, m), 6.94-6.82 (2H, m), 4.45-4.26 (2H, m), 4.26-4.13 (1H, m), 3.98-3.23 (8H, m), 3.43 (3H, s), 2.86 (3H, s), 2.34 (1H, d, J=12Hz), 2.18-2.04 (1H, m), 1.96-1.79 (1H, m), 1.68-1.54 (2H, m)

【図 1 3】

&lt;表A&gt;

以下に、化合物AとF1aとの複合体結晶構造における活性中心部位の座標をPDB形式で示す。

①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩
ATOM	784	N	LYS	96	4.741	10.202	10.448	1.00	23.85
ATOM	785	H	LYS	96	5.064	9.293	10.312	1.00	0.00
ATOM	786	CA	LYS	96	4.804	11.268	9.454	1.00	22.65
ATOM	787	CB	LYS	96	5.745	10.872	8.307	1.00	27.27
ATOM	788	CG	LYS	96	6.091	9.385	8.228	1.00	30.35
ATOM	789	CD	LYS	96	7.164	9.089	9.219	1.00	29.56
ATOM	790	CE	LYS	96	7.405	7.504	9.282	1.00	32.56
ATOM	791	NZ	LYS	96	6.242	6.736	9.818	1.00	28.13
ATOM	792	HZ1	LYS	96	5.404	6.920	9.230	1.00	0.00
ATOM	793	HZ2	LYS	96	6.041	7.047	10.791	1.00	0.00
ATOM	794	HZ3	LYS	96	6.459	5.720	9.815	1.00	0.00
ATOM	795	C	LYS	96	3.431	11.693	8.910	1.00	20.65
ATOM	796	O	LYS	96	3.285	12.797	8.388	1.00	16.33
ATOM	797	H	GLU	97	2.422	10.839	9.093	1.00	19.10
ATOM	798	H	GLU	97	2.641	10.040	9.589	1.00	0.00
ATOM	799	CA	GLU	97	1.066	11.119	8.610	1.00	19.57
ATOM	800	CB	GLU	97	0.233	9.842	8.507	1.00	18.38
ATOM	801	CG	GLU	97	0.703	8.698	9.374	1.00	29.43
ATOM	802	CD	GLU	97	1.871	7.943	8.757	1.00	39.21
ATOM	803	OE1	GLU	97	2.967	7.943	9.362	1.00	48.48
ATOM	804	OE2	GLU	97	1.693	7.350	7.666	1.00	41.77
ATOM	805	C	GLU	97	0.309	12.140	9.438	1.00	19.94
ATOM	806	O	GLU	97	-0.542	12.860	8.929	1.00	15.85
ATOM	807	H	THR	98	0.604	12.181	10.728	1.00	21.36
ATOM	808	H	THR	98	1.261	11.557	11.087	1.00	0.00
ATOM	809	CA	THR	98	-0.056	13.124	11.626	1.00	21.20
ATOM	810	CB	THR	98	-0.611	12.419	12.855	1.00	20.12
ATOM	811	CG1	THR	98	0.473	11.796	13.553	1.00	25.14
ATOM	812	HG1	THR	98	0.192	11.011	14.047	1.00	0.00
ATOM	813	CG2	THR	98	-1.640	11.363	12.458	1.00	26.75
ATOM	814	C	THR	98	0.947	14.110	12.156	1.00	19.21
ATOM	815	O	THR	98	0.591	15.212	12.538	1.00	22.96
ATOM	816	H	TYR	99	2.209	13.691	12.171	1.00	18.62
ATOM	817	H	TYR	99	2.395	12.809	11.804	1.00	0.00
ATOM	818	CA	TYR	99	3.304	14.486	12.711	1.00	17.73
ATOM	819	CB	TYR	99	3.410	15.846	12.010	1.00	14.99
ATOM	820	CG	TYR	99	4.440	15.851	10.912	1.00	14.90
ATOM	821	CD1	TYR	99	5.423	16.839	10.848	1.00	15.28
ATOM	822	CE1	TYR	99	6.420	16.804	9.870	1.00	17.93
ATOM	823	CD2	TYR	99	4.477	14.828	9.968	1.00	18.54
ATOM	824	CE2	TYR	99	5.464	14.786	8.993	1.00	25.43
ATOM	825	CZ	TYR	99	6.432	15.771	8.954	1.00	25.32
ATOM	826	OH	TYR	99	7.412	15.709	7.995	1.00	32.69
ATOM	827	HH	TYR	99	7.202	15.004	7.373	1.00	0.00
ATOM	828	C	TYR	99	3.098	14.642	14.220	1.00	18.17
ATOM	829	O	TYR	99	3.565	15.592	14.844	1.00	21.63
ATOM	1577	H	PHE	174	-4.467	21.058	8.884	1.00	13.87
ATOM	1578	H	PHE	174	-4.036	21.860	9.243	1.00	0.00
ATOM	1579	CA	PHE	174	-4.243	19.756	9.527	1.00	14.33
ATOM	1580	CB	PHE	174	-2.773	19.378	9.454	1.00	8.22
ATOM	1581	CG	PHE	174	-2.290	19.047	8.090	1.00	4.53
ATOM	1582	CD1	PHE	174	-2.151	17.728	7.701	1.00	2.00
ATOM	1583	CD2	PHE	174	-1.861	20.046	7.229	1.00	8.32
ATOM	1584	CE1	PHE	174	-1.582	17.407	6.477	1.00	4.74
ATOM	1585	CE2	PHE	174	-1.288	19.729	6.002	1.00	8.59
ATOM	1586	CZ	PHE	174	-1.148	18.407	5.632	1.00	11.56

【図 1 4】

＜表A＞のつづき

ATOM	1587	C	PHE	174	-4.654	19.705	11.000	1.00	16.38
ATOM	1588	O	PHE	174	-4.788	20.738	11.654	1.00	20.64
ATOM	1745	N	ASP	189	8.408	33.948	10.783	1.00	12.09
ATOM	1746	H	ASP	189	9.304	34.162	10.443	1.00	0.00
ATOM	1747	CA	ASP	189	8.045	32.569	11.126	1.00	14.13
ATOM	1748	CB	ASP	189	7.060	32.074	10.052	1.00	18.27
ATOM	1749	CG	ASP	189	6.299	30.818	10.447	1.00	29.21
ATOM	1750	OD1	ASP	189	6.899	29.872	11.005	1.00	26.93
ATOM	1751	OD2	ASP	189	5.077	30.767	10.152	1.00	28.08
ATOM	1752	C	ASP	189	9.333	31.731	11.053	1.00	14.52
ATOM	1753	O	ASP	189	10.370	32.219	10.606	1.00	17.15
ATOM	1754	H	ALA	190	9.301	30.508	11.571	1.00	10.01
ATOM	1755	H	ALA	190	8.522	30.238	12.091	1.00	0.00
ATOM	1756	CA	ALA	190	10.453	29.620	11.470	1.00	5.72
ATOM	1757	CB	ALA	190	10.325	28.473	12.450	1.00	9.56
ATOM	1758	C	ALA	190	10.396	29.112	10.025	1.00	5.82
ATOM	1759	O	ALA	190	9.799	29.761	9.186	1.00	9.42
ATOM	1760	N	CYS	191	10.988	27.960	9.728	1.00	3.41
ATOM	1761	H	CYS	191	11.414	27.439	10.437	1.00	0.00
ATOM	1762	CA	CYS	191	10.979	27.440	8.360	1.00	6.67
ATOM	1763	C	CYS	191	11.864	26.196	8.255	1.00	5.52
ATOM	1764	O	CYS	191	12.375	25.715	9.277	1.00	6.15
ATOM	1765	CB	CYS	191	11.469	28.518	7.387	1.00	8.63
ATOM	1766	SG	CYS	191	11.102	28.223	5.629	1.00	18.50
ATOM	1767	H	GLN	192	12.098	25.713	7.033	1.00	5.87
ATOM	1768	H	GLN	192	11.679	26.167	6.270	1.00	0.00
ATOM	1769	CA	GLN	192	12.925	24.515	6.820	1.00	10.96
ATOM	1770	CB	GLN	192	13.086	24.254	5.331	1.00	17.72
ATOM	1771	CG	GLN	192	13.700	22.910	5.018	1.00	32.49
ATOM	1772	CD	GLN	192	14.143	22.802	3.575	1.00	41.58
ATOM	1773	OE1	GLN	192	15.327	22.950	3.264	1.00	44.38
ATOM	1774	NE2	GLN	192	13.194	22.551	2.678	1.00	43.85
ATOM	1775	HE21	GLN	192	12.259	22.433	2.903	1.00	0.00
ATOM	1776	HE22	GLN	192	13.527	22.509	1.763	1.00	0.00
ATOM	1777	C	GLN	192	14.316	24.525	7.478	1.00	7.56
ATOM	1778	O	GLN	192	14.974	25.563	7.548	1.00	2.44
ATOM	1779	N	GLY	193	14.761	23.372	7.964	1.00	8.11
ATOM	1780	H	GLY	193	14.237	22.555	7.869	1.00	0.00
ATOM	1781	CA	GLY	193	16.064	23.313	8.603	1.00	9.56
ATOM	1782	C	GLY	193	16.035	23.720	10.065	1.00	11.52
ATOM	1783	O	GLY	193	16.889	23.315	10.843	1.00	15.90
ATOM	1784	N	ASP	194	15.080	24.571	10.431	1.00	12.53
ATOM	1785	H	ASP	194	14.493	24.947	9.749	1.00	0.00
ATOM	1786	CA	ASP	194	14.915	24.987	11.814	1.00	7.55
ATOM	1787	CB	ASP	194	13.908	26.131	11.915	1.00	2.00
ATOM	1788	CG	ASP	194	14.475	27.465	11.459	1.00	2.00
ATOM	1789	OD1	ASP	194	13.728	28.235	10.814	1.00	4.12
ATOM	1790	OD2	ASP	194	15.651	27.765	11.761	1.00	7.76
ATOM	1791	C	ASP	194	14.402	23.791	12.621	1.00	9.73
ATOM	1792	O	ASP	194	14.536	23.750	13.840	1.00	12.71
ATOM	1793	N	SER	195	13.804	22.823	11.938	1.00	6.99
ATOM	1794	H	SER	195	13.748	22.953	10.974	1.00	0.00
ATOM	1795	CA	SER	195	13.284	21.625	12.589	1.00	10.57
ATOM	1796	CB	SER	195	12.968	20.532	11.555	1.00	10.36
ATOM	1797	OG	SER	195	11.748	20.787	10.868	1.00	8.45
ATOM	1798	HG	SER	195	11.756	21.696	10.548	1.00	0.00
ATOM	1799	C	SER	195	14.136	21.054	13.707	1.00	8.30
ATOM	1800	O	SER	195	15.298	20.752	13.486	1.00	13.26
ATOM	1965	N	VAL	213	10.619	22.878	17.479	1.00	8.87
ATOM	1966	H	VAL	213	11.529	23.087	17.805	1.00	0.00

【図 1 5】

＜表A＞のつづき

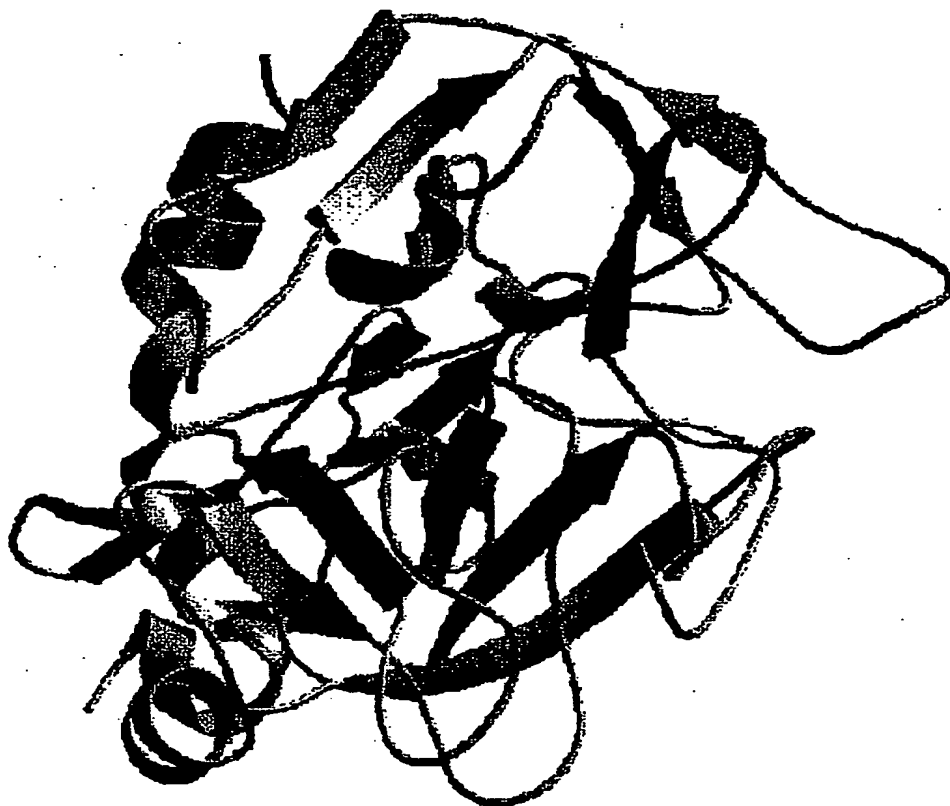
ATOM	1967	CA	VAL	213	10.217	23.245	16.105	1.00	3.61
ATOM	1968	CB	VAL	213	11.363	23.956	15.352	1.00	4.20
ATOM	1969	CG1	VAL	213	11.061	24.047	13.872	1.00	2.00
ATOM	1970	CG2	VAL	213	11.554	25.346	15.896	1.00	2.00
ATOM	1971	C	VAL	213	9.808	21.980	15.336	1.00	5.71
ATOM	1972	O	VAL	213	10.634	21.095	15.120	1.00	2.00
ATOM	1973	N	SER	214	8.540	21.914	14.921	1.00	8.94
ATOM	1974	H	SER	214	7.946	22.664	15.112	1.00	0.00
ATOM	1975	CA	SER	214	8.004	20.737	14.221	1.00	8.85
ATOM	1976	CB	SER	214	6.839	20.152	15.020	1.00	10.34
ATOM	1977	CG	SER	214	6.380	18.937	14.453	1.00	8.56
ATOM	1978	HG	SER	214	5.666	18.601	15.008	1.00	0.00
ATOM	1979	C	SER	214	7.592	20.874	12.744	1.00	12.05
ATOM	1980	O	SER	214	8.239	20.305	11.862	1.00	14.40
ATOM	1981	N	TRP	215	6.490	21.567	12.478	1.00	14.50
ATOM	1982	H	TRP	215	5.987	21.982	13.213	1.00	0.00
ATOM	1983	CA	TRP	215	6.011	21.750	11.101	1.00	11.54
ATOM	1984	CB	TRP	215	5.193	20.536	10.632	1.00	11.75
ATOM	1985	CG	TRP	215	3.961	20.290	11.450	1.00	12.42
ATOM	1986	CD2	TRP	215	2.631	20.752	11.174	1.00	18.81
ATOM	1987	CE2	TRP	215	1.811	20.311	12.230	1.00	16.79
ATOM	1988	CE3	TRP	215	2.051	21.492	10.133	1.00	25.81
ATOM	1989	CD1	TRP	215	3.891	19.611	12.617	1.00	12.16
ATOM	1990	HE1	TRP	215	2.607	19.618	13.097	1.00	17.72
ATOM	1991	HE1	TRP	215	2.296	19.183	13.914	1.00	0.00
ATOM	1992	CZ2	TRP	215	0.441	20.585	12.285	1.00	16.94
ATOM	1993	CZ3	TRP	215	0.688	21.767	10.185	1.00	25.39
ATOM	1994	CH2	TRP	215	-0.101	21.310	11.259	1.00	22.37
ATOM	1995	C	TRP	215	5.167	23.007	10.918	1.00	14.86
ATOM	1996	O	TRP	215	4.957	23.789	11.854	1.00	14.41
ATOM	1997	N	GLY	216	4.675	23.173	9.695	1.00	16.84
ATOM	1998	H	GLY	216	4.881	22.520	8.995	1.00	0.00
ATOM	1999	CA	GLY	216	3.850	24.316	9.345	1.00	17.38
ATOM	2000	C	GLY	216	3.471	24.237	7.880	1.00	20.21
ATOM	2001	O	GLY	216	3.922	23.333	7.173	1.00	20.21
ATOM	2002	N	GLU	217	2.587	25.129	7.440	1.00	19.61
ATOM	2003	H	GLU	217	2.216	25.764	8.085	1.00	0.00
ATOM	2004	CA	GLU	217	2.153	25.176	6.042	1.00	12.11
ATOM	2005	CB	GLU	217	0.645	25.351	5.953	1.00	6.83
ATOM	2006	CG	GLU	217	-0.079	24.049	6.207	1.00	20.42
ATOM	2007	CD	GLU	217	-1.531	24.228	6.610	1.00	23.62
ATOM	2008	OE1	GLU	217	-2.230	25.085	6.031	1.00	24.43
ATOM	2009	OE2	GLU	217	-1.975	23.500	7.521	1.00	28.17
ATOM	2010	C	GLU	217	2.897	26.300	5.348	1.00	11.70
ATOM	2011	O	GLU	217	2.504	27.469	5.400	1.00	6.58
ATOM	2012	N	GLY	218	4.013	25.919	4.738	1.00	11.12
ATOM	2013	H	GLY	218	4.256	24.974	4.781	1.00	0.00
ATOM	2014	CA	GLY	218	4.865	26.877	4.065	1.00	15.66
ATOM	2015	C	GLY	218	5.754	27.559	5.090	1.00	12.39
ATOM	2016	O	GLY	218	6.206	26.925	6.034	1.00	15.04
ATOM	2017	N	CYS	220	6.020	28.842	4.900	1.00	9.76
ATOM	2018	H	CYS	220	5.639	29.259	4.101	1.00	0.00
ATOM	2019	CA	CYS	220	6.833	29.599	5.838	1.00	9.17
ATOM	2020	C	CYS	220	6.352	31.034	5.783	1.00	13.52
ATOM	2021	O	CYS	220	6.480	31.710	4.759	1.00	15.23
ATOM	2022	CB	CYS	220	8.336	29.530	5.506	1.00	9.55
ATOM	2023	SG	CYS	220	9.098	27.875	5.612	1.00	10.99
ATOM	2092	N	GLY	226	3.145	28.841	13.069	1.00	12.64
ATOM	2093	H	GLY	226	3.142	29.684	13.567	1.00	0.00
ATOM	2094	CA	GLY	226	4.219	27.901	13.325	1.00	7.11

【図 1 6】

＜表A＞のつづき

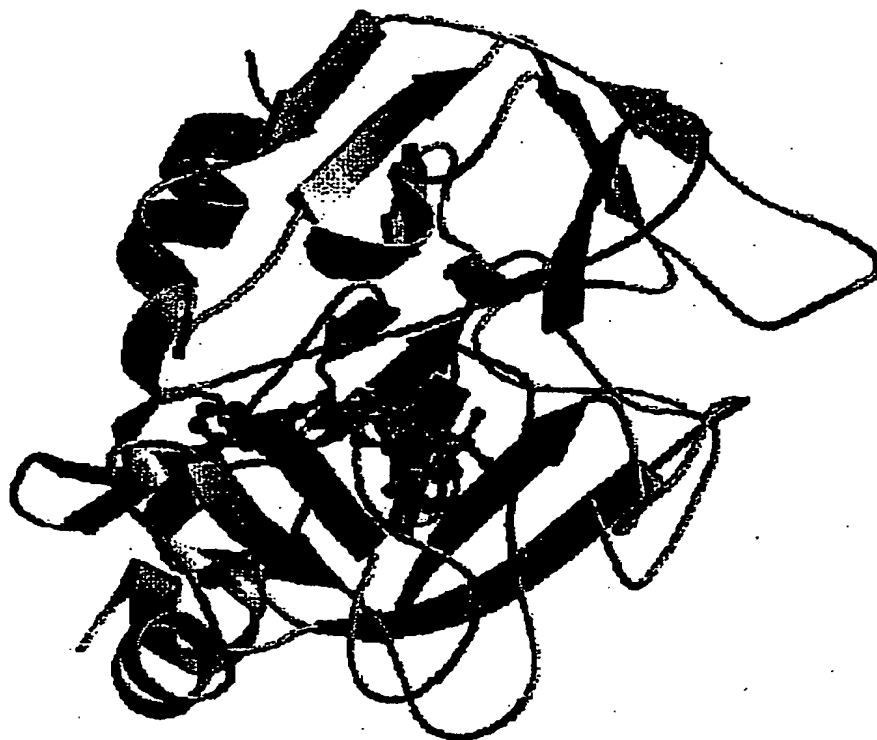
ATOM	2095	C	GLY	226	3.728	26.832	14.287	1.00	2.00
ATOM	2096	O	GLY	226	3.203	27.151	15.355	1.00	2.00
ATOM	2097	N	ILE	227	3.858	25.569	13.899	1.00	2.00
ATOM	2098	H	ILE	227	4.255	25.373	13.019	1.00	0.00
ATOM	2099	CA	ILE	227	3.416	24.465	14.748	1.00	8.14
ATOM	2100	CB	ILE	227	2.711	23.360	13.916	1.00	10.97
ATOM	2101	CG2	ILE	227	2.093	22.318	14.848	1.00	12.70
ATOM	2102	CG1	ILE	227	1.662	23.971	12.978	1.00	10.26
ATOM	2103	CD1	ILE	227	0.580	24.750	13.683	1.00	5.42
ATOM	2104	C	ILE	227	4.593	23.829	15.500	1.00	8.86
ATOM	2105	O	ILE	227	5.455	23.179	14.902	1.00	14.80
ATOM	2106	N	TYR	228	4.632	24.017	16.811	1.00	9.76
ATOM	2107	H	TYR	228	3.915	24.543	17.234	1.00	0.00
ATOM	2108	CA	TYR	228	5.701	23.457	17.628	1.00	5.66
ATOM	2109	CB	TYR	228	6.321	24.544	18.502	1.00	3.07
ATOM	2110	CG	TYR	228	6.709	25.806	17.775	1.00	2.00
ATOM	2111	CD1	TYR	228	5.745	26.627	17.220	1.00	6.58
ATOM	2112	CE1	TYR	228	6.085	27.801	16.566	1.00	8.20
ATOM	2113	CD2	TYR	228	8.042	26.192	17.667	1.00	2.00
ATOM	2114	CE2	TYR	228	8.397	27.372	17.017	1.00	4.75
ATOM	2115	CZ	TYR	228	7.407	28.171	16.464	1.00	7.14
ATOM	2116	OH	TYR	228	7.726	29.323	15.773	1.00	17.75
ATOM	2117	HH	TYR	228	8.674	29.467	15.777	1.00	0.00
ATOM	2118	C	TYR	228	5.182	22.342	18.535	1.00	5.39
ATOM	2119	O	TYR	228	4.005	22.311	18.874	1.00	8.14
ATOM	2750	C	M32	300	8.267	25.094	7.801	1.00	25.03
ATOM	2751	C1	M32	300	8.858	23.853	7.444	1.00	25.98
ATOM	2752	C2	M32	300	8.379	24.441	10.246	1.00	20.98
ATOM	2753	C3	M32	300	8.980	23.178	9.869	1.00	24.37
ATOM	2754	C4	M32	300	9.212	22.895	8.505	1.00	29.21
ATOM	2755	C5	M32	300	8.010	25.433	9.161	1.00	22.21
ATOM	2756	CL1	M32	300	7.230	26.454	13.601	1.00	25.81
ATOM	2757	C6	M32	300	7.411	26.704	9.530	1.00	19.62
ATOM	2758	C7	M32	300	8.120	24.794	11.600	1.00	21.01
ATOM	2759	C8	M32	300	7.183	26.988	10.884	1.00	18.60
ATOM	2760	C9	M32	300	7.533	26.044	11.925	1.00	19.36
ATOM	2761	S	M32	300	9.015	23.469	5.780	1.00	17.20
ATOM	2762	O	M32	300	9.071	24.779	4.968	1.00	16.38
ATOM	2763	O1	M32	300	10.242	22.582	5.534	1.00	17.25
ATOM	2764	C10	M32	300	5.199	22.312	4.491	1.00	27.00
ATOM	2765	O2	M32	300	4.122	22.777	4.126	1.00	32.92
ATOM	2766	C11	M32	300	6.360	23.283	4.882	1.00	23.85
ATOM	2767	H	M32	300	7.627	22.680	5.299	1.00	22.06
ATOM	2768	C12	M32	300	6.769	20.390	5.043	1.00	32.04
ATOM	2769	C13	M32	300	7.755	20.001	3.914	1.00	39.28
ATOM	2770	O3	M32	300	7.210	19.046	2.977	1.00	47.51
ATOM	2771	C14	M32	300	7.939	18.829	1.852	1.00	48.79
ATOM	2772	C15	M32	300	7.490	21.418	5.984	1.00	25.44
ATOM	2773	H1	M32	300	5.477	20.938	4.593	1.00	29.98
ATOM	2774	C16	M32	300	4.491	19.869	4.670	1.00	30.81
ATOM	2775	C17	M32	300	0.442	15.501	8.992	1.00	49.84
ATOM	2776	H2	M32	300	2.584	18.058	7.186	1.00	41.26
ATOM	2777	C18	M32	300	1.691	17.430	8.145	1.00	44.57
ATOM	2778	C19	M32	300	1.309	16.052	8.031	1.00	46.32
ATOM	2779	C20	M32	300	2.968	19.503	7.333	1.00	38.25
ATOM	2780	C21	M32	300	1.145	18.166	9.257	1.00	43.40
ATOM	2781	C22	M32	300	3.160	17.297	6.016	1.00	39.49
ATOM	2782	C23	M32	300	5.033	19.081	5.868	1.00	36.22
ATOM	2783	O4	M32	300	6.468	19.227	5.792	1.00	37.50
ATOM	2784	C24	M32	300	4.489	19.666	7.202	1.00	33.76
ATOM	2785	H3	M32	300	-0.065	16.209	10.032	1.00	49.11
ATOM	2786	C25	M32	300	0.286	17.511	10.160	1.00	45.71
ATOM	2787	C26	M32	300	4.673	17.567	5.876	1.00	35.53
END									

【図 1 7】



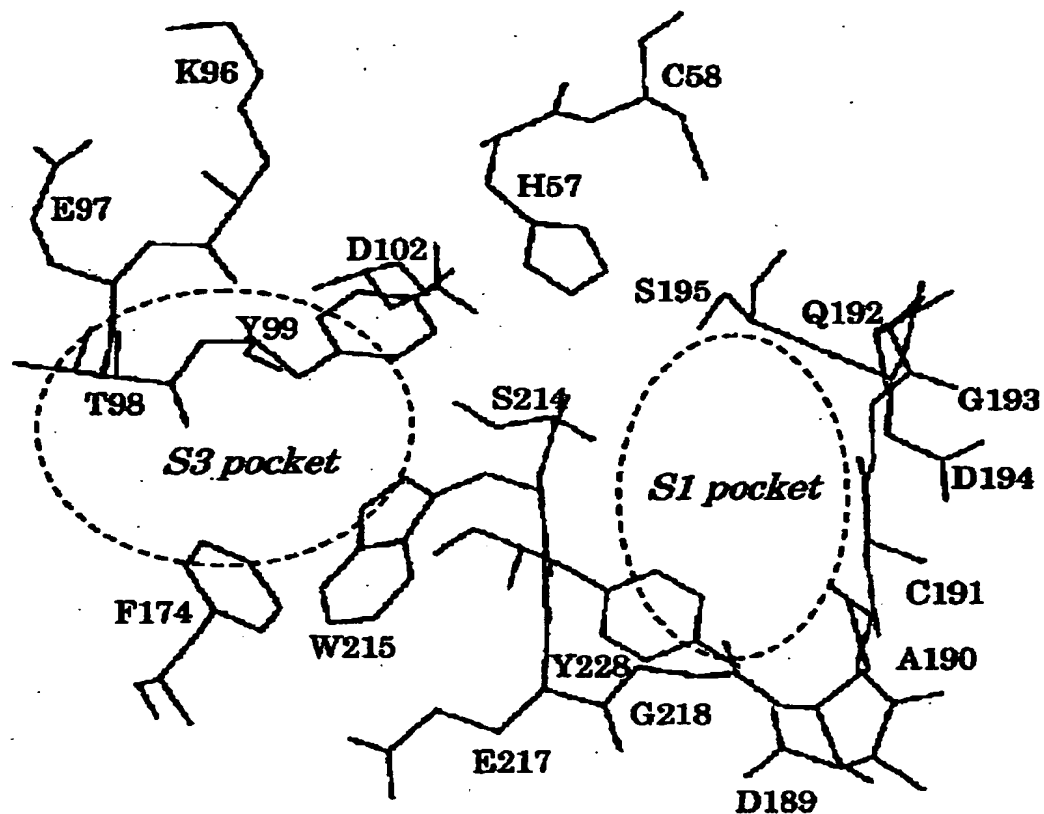
**Human Factor Xa (Des-Gla domain)**

【図 1 8】



Human Factor Xa (Des-Gla domain) — Compound A

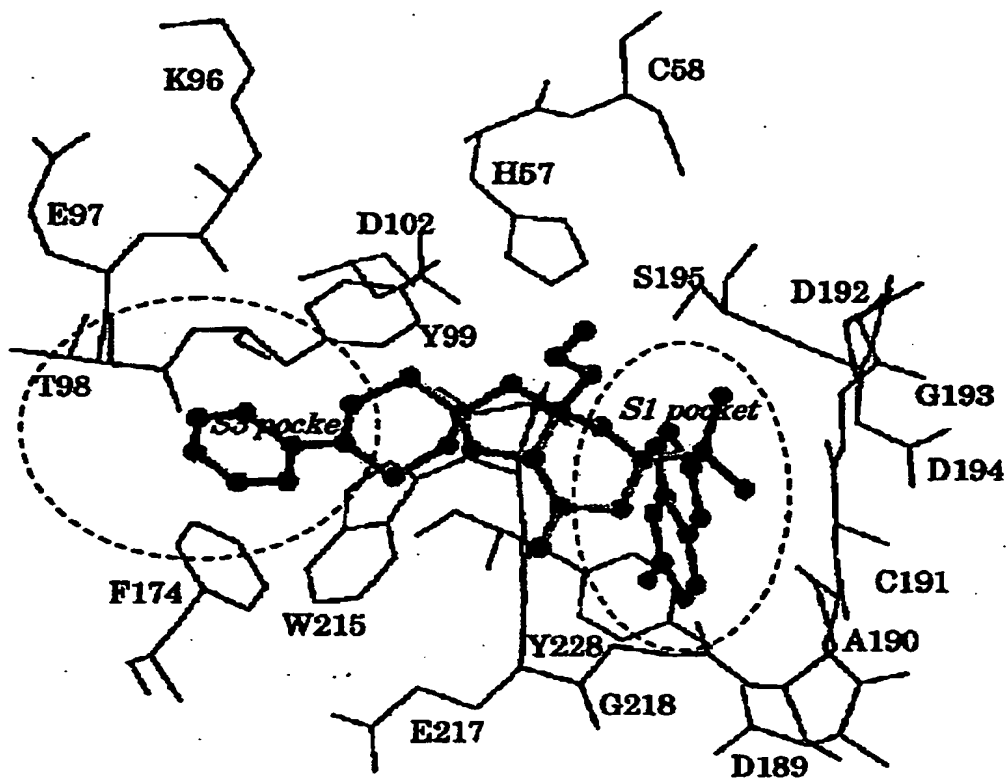
【図 19】



## Factor Xa Active Site

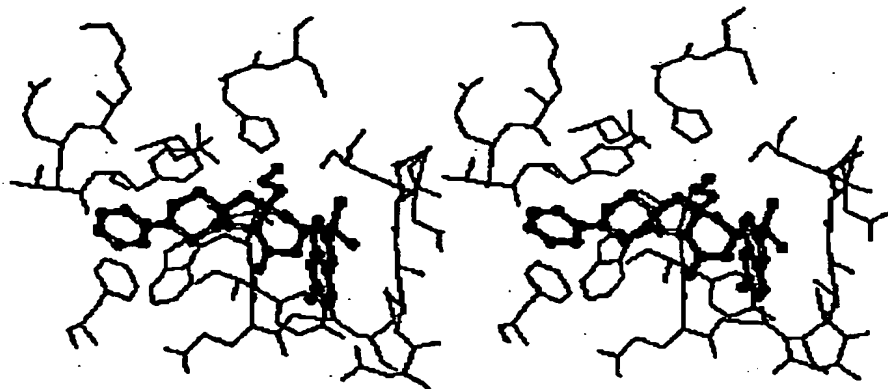


【図 20】



Factor Xa Active Site occupied Compound A

【図 2 1】



**Stereo View**  
**Factor Xa Active Site occupied Compound A**

【図 2 2】

- ①IFAX構造におけるキモトリプシン番号  
 ②FX<sub>a</sub>のセリンプロテアーゼドメインのアミノ酸配列  
 ③FX<sub>a</sub>のセリンプロテアーゼドメイン残基の通し番号

①	②	③	①	②	③	①	②	③	①	②	③	①	②	③
16	ILE	1	87	ARG	53	119	ALA	105	169	LYS	157	220	CYS	209
17	VAL	2	88	VAL	54	120	PRO	106	170	LEU	158	221	ALA	210
18	GLY	3	89	GLY	55	121	ALA	107	171	SER	159	222	ARG	211
19	GLY	4	70	ASP	56	122	CYS	108	172	SER	160	223	LYS	212
20	GLN	5	71	ARG	57	123	LEU	109	173	SER	161	223A	GLY	213
21	GLU	6	72	ASN	58	124	PRO	110	174	PHE	162	224	LYS	214
22	CYS	7	73	THR	59	124A	GLU	111	175	ILE	163	225	TYR	215
23	LYS	8	74	ALA	60	125	ARG	112	176	ILE	164	226	GLY	216
24	ASP	9	75	ALA	61	126	ASP	113	177	THR	165	227	ILE	217
25	GLY	10	76	GLU	62	127	TRP	114	178	GLN	166	228	TYR	218
26	GLU	11	77	GLU	63	128	ALA	115	179	ASN	167	229	THR	219
27	CYS	12	78	GLY	64	129	GLU	116	180	MET	168	230	LYS	220
28	PRO	13	79	GLY	65	130	SER	117	181	PHE	169	231	VAL	221
29	TRP	14	80	GLU	66	131	THR	118	182	CYS	170	232	THR	222
30	GLN	15	81	ALA	67	131A	LEU	119	183	ALA	171	233	ALA	223
31	ALA	16	82	VAL	68	131B	MET	120	184	GLY	172	234	PHE	224
32	LEU	17	83	HIS	69	132	THR	121	185	TYR	173	235	LEU	225
33	LEU	18	84	GLU	70	133	GLN	122	185A	ASP	174	236	LYS	226
34	ILE	19	85	VAL	71	134	LYS	123	185B	THR	175	237	TRP	227
35	ASN	20	86	GLU	72	135	THR	124	186	LYS	176	238	ILE	228
36	GLU	21	87	VAL	73	136	GLY	125	187	GLN	177	239	ASP	229
37	GLU	22	88	VAL	74	137	ILE	126	188	GLU	178	240	ARG	230
38	ASN	23	89	ILE	75	138	VAL	127	189	ASP	179	241	SER	231
39	GLU	24	90	LYS	76	139	SER	128	190	ALA	180	242	MET	232
40	GLY	25	91	HIS	77	140	GLY	129	191	CYS	181	243	LYS	233
41	PHE	26	92	ASN	78	141	PHE	130	192	GLN	182	244	THR	234
42	CYS	27	93	ARG	79	142	GLY	131	193	GLY	183			
43	GLY	28	94	PHE	80	143	ARG	132	194	ASP	184			
44	GLY	29	95	THR	81	144	THR	133	195	SER	185			
45	THR	30	96	LYS	82	145	HIS	134	196	GLY	186			
46	ILE	31	97	GLU	83	147	GLU	135	197	GLY	187			
47	LEU	32	98	THR	84	148	LYS	136	198	PRO	188			
48	SER	33	99	TYR	85	149	GLY	137	199	HIS	189			
49	GLU	34	100	ASP	86	150	ARG	138	200	VAL	190			
50	PHE	35	101	PHE	87	151	GLN	139	201	THR	191			
51	TYR	36	102	ASP	88	152	SER	140	202	ARG	192			
52	ILE	37	103	ILE	89	153	THR	141	203	PHE	193			
53	LEU	38	104	ALA	90	154	ARG	142	204	LYS	194			
54	THR	39	105	VAL	91	155	LEU	143	205	ASP	195			
55	ALA	40	106	LEU	92	156	LYS	144	206	THR	196			
56	ALA	41	107	ARG	93	157	MET	145	207	TYR	197			
57	HIS	42	108	LEU	94	158	LEU	146	208	PHE	198			
58	CYS	43	109	LYS	95	159	GLU	147	209	VAL	199			
59	LEU	44	110	THR	96	160	VAL	148	210	THR	200			
60	TYR	45	111	PRO	97	161	PRO	149	211	GLY	201			
61	GLN	46	112	ILE	98	162	TYR	150	212	ILE	202			
61A	ALA	47	113	THR	99	163	VAL	151	213	VAL	203			
62	LYS	48	114	PHE	100	164	ASP	152	214	SER	204			
63	ARG	49	115	ARG	101	165	ARG	153	215	TRP	205			
64	PHE	50	116	MET	102	166	ASN	154	216	GLY	206			
65	LYS	51	117	ASN	103	167	SER	155	217	GLU	207			
66	VAL	52	118	VAL	104	168	CYS	156	218	GLY	208			

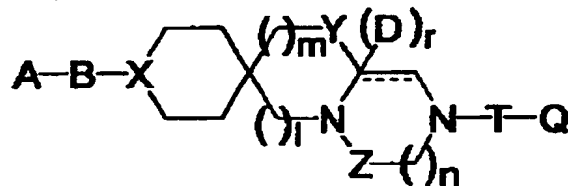
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医薬、とりわけ活性化血液凝固第X因子（以下F X aと記す）阻害剤として有用であり、強力な抗凝固作用を示す経口投与可能な環状アミノ基を有する芳香族化合物またはその塩の提供。並びに、F X aの阻害活性を有する化合物を分子設計的に創製する手法の提供。

【解決手段】 式（I）の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

【化1】



式（I）

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000181147]

1. 変更年月日	1990年 8月29日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都新宿区四谷1丁目7番地
氏 名	持田製薬株式会社